

UNIVERSITE DE DAKAR

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1971

N° 18

TRAITEMENT DES MENINGITES PURULENTES
PAR L'ASSOCIATION
SULFAMETHOXAZOLE - TRIMETHOPRIME
(BACTRIM) ORALE ET INJECTABLE
(à propos de 108 observations)

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 20 juillet 1971
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
(DIPLOME D'ETAT)

par

Mohamed Ben Mohamed ZAROUF
né en 1946 à Tahar-Souk (MAROC)
Externe des Hôpitaux de DAKAR
Diplômé de l'Institut de Médecine
Tropicale Appliquée de DAKAR

PRESIDENT : M. Michel REY Professeur

UNIVERSITE DE DAKAR

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1971

N° 18

TRAITEMENT DES MENINGITES PURULENTES
PAR L'ASSOCIATION
SULFAMETHOXAZOLE - TRIMETHOPRIME
(BACTRIM) OPALE ET INJECTABLE
(à propos de 108 observations)

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 20 juillet 1971
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
(DIPLOME D'ETAT)

par

Mohamed Ben Mohamed ZAROUF
né en 1946 à Tahar-Souk (MAROC)
Externe des Hôpitaux de DAKAR
Diplômé de l'Institut de Médecine
Tropicale Appliquée de DAKAR

PRESIDENT : M. Michel REY Professeur

TRAITEMENT DES MÉNINGITES PURULENTES
PAR L'ASSOCIATION
SULFAMETHOXAZOLE-TRIMETHOPRIME
(BACTRIM) ORALE ET INJECTABLE
(à propos de 108 observations)



THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 30 juillet 1971
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
(DIPLOME D'ÉTAT)

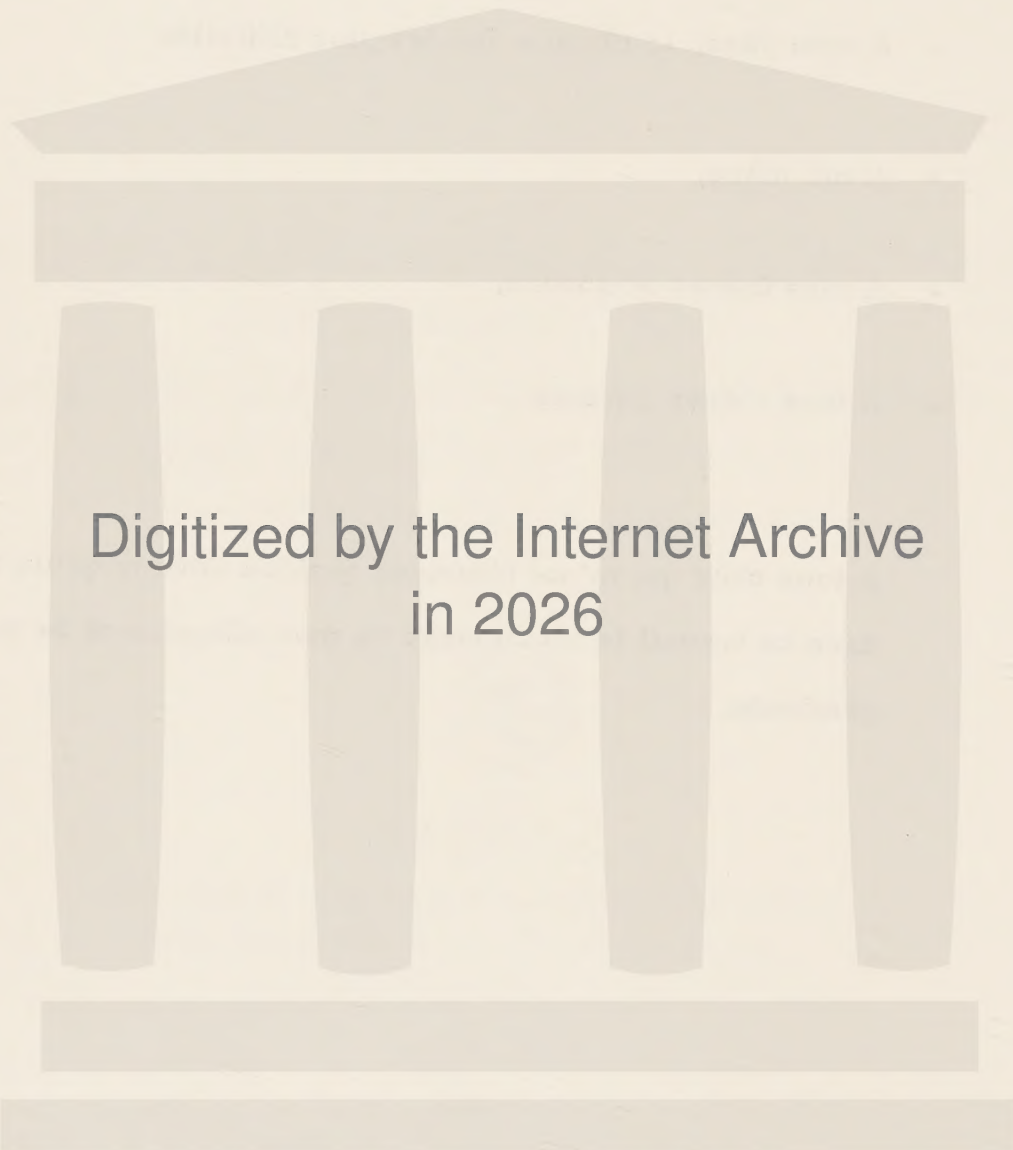
par

Mohamed Ben Mohamed ZAROUF
né en 1946 à Tahar-Souk (MAROC)
Externe des Hôpitaux de DAKAR
Diplômé de l'Institut de Médecine
Tropicale Appliquée de DAKAR

PRESIDENT: M. Michel REY Professeur

- A la mémoire de ma grand'mère, l'être qui m'est le plus cher.
- A mon père, ta tâche a été des plus difficiles
- A ma mère,
- A mes frères et soeurs,
- A mes autres parents

A tous ceux qui m'ont témoigné quelque amour; qu'ils trouvent dans ce travail le témoignage de mon affection et de ma gratitude.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546610_0010

A MES JUGES

A Mon Maître, Monsieur le Professeur Michel REY
Professeur de Pathologie Infectieuse

Vous m'avez inspiré le sujet de cette thèse et m'avez fait
le grand honneur d'en accepter la présidence.

Vous m'avez accueilli dans votre Service. Vous m'avez initié
à la pathologie infectieuse et longuement préparé à cette
oeuvre.

Vos qualités professionnelles, méthodiques et humanitaires
resteront pour moi un but à atteindre.

Le temps que vous m'avez consacré et votre dévouement ont
forcé mon admiration.

Veuillez bien trouver ici, ainsi que Madame REY,
un faible témoignage de ma reconnaissance.

A Mon Maître, Monsieur le Professeur BAYLET
Professeur d'Hygiène

Vous m'avez prodigué un enseignement d'appoint. Vous m'avez
donné accès à vos documents. Vous n'avez jamais ménagé votre
temps pour un enseignement supplémentaire.

Soyez-en remercié et trouvez ici l'humble expression de ma
gratitude.

A Madame CASTETS, Professeur Agrégé de Microbiologie

Votre participation pratique a été déterminante dans l'élaboration de ce travail. Votre aide a été des plus généreuses.

En témoignage de ma reconnaissance

A Monsieur DICP MAR, Professeur Agrégé de Pathologie Infectieuse

Votre sympathie m'a comblé. Votre tâche a aidé en partie à poser les fondations de ce travail.

Je vous souhaite du succès dans votre future tâche de direction du Service.

Puissiez-vous trouver ici la marque de mon amitié et de mon attachement.

A Monsieur le Professeur DAN (Pédiatrie)

Votre Service m'a pleinement intéressé.

Grâce à votre amabilité et vos larges connaissances vous avez accepté d'être mon Juge. Soyez-en remercié.

A MES MAITRES,

A Monsieur le Professeur SANKALE

Professeur de Pathologie Médicale

Doyen de la Faculté de Médecine

Il vous revient le privilège de m'avoir reçu dans votre Service en premier lieu, de m'avoir initié à la pathologie tropicale. Vos qualités d'enseignant ont suscité mon admiration.

Puisse ce travail vous témoigner mon attachement et ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur LAFAIX

Votre contact m'a été des plus agréables.

Vous avez suscité mon intérêt en matière d'antibiothérapie.

Que ce travail vous soit le symbole de mon attachement.

A Monsieur le Professeur CHABAL

Professeur de Chirurgie Générale

dont j'ai apprécié à la fois la qualité de chirurgie et d'enseignant.

En remerciement de ce que vous m'avez appris.

A Monsieur le Professeur CORREA

Professeur d'Obstétrique

Vos qualités d'enseignant et de chef de service omniprésent ont forcé mon admiration.

En témoignage de ma considération.



A Monsieur le Professeur FABRE

Vous m'avez donné le sens des urgences en Médecine.
Votre enseignement de thérapeutique m'a été d'un appoint
nécessaire.
Soyez-en remercié.

A Monsieur le Professeur BERBICH

Doyen de la Faculté de Médecine de RABAT
Votre sympathie m'a été un soutien moral capital.
En témoignage de mon attachement.

A tous mes autres Maîtres de DAKAR,

- Professeur Biram DIOP (Pathologie Médicale)
- Professeur Cyprien QUENUM (Anatomie Pathologie)
- Professeur Mawupe VOVOR (Chirurgie Générale)
- Professeur Jacques LINHARD (Hématologie)
- Professeur Bertène JUMINER (Parasitologie)
- Professeur Humbert GIONO-BARBER (Pharmacologie et
Pharmacodynamie)
- Professeur François DIENG (Médecine Légale)
- Professeur Agrégé Joseph DIALLO (Ophtalmologie)
- Professeur Agrégé Ibrahima FAYE (Dermatologie)
- Professeur Agrégé Lamine DIOP (O. R. L.)

A mes Maîtres de RABAT

Soyez tous remerciés du plaisir que j'ai eu d'être votre élève
En hommage respectueux.

A la mémoire de S.E. l'Ambassadeur du Maroc au Sénégal
Fadel BENNANI,

A S.E. le Ministre de l'Education Nationale du Sénégal,
Assane SECK,

En remerciement de l'accueil dont ont été l'objet tous les
étudiants marocains à DAKAR.

A tous ceux qui m'ont témoigné quelque sympathie :

- Docteur Vincent FRAMENT (Clinique Médicale)
- Docteur Abdourahmane KANE (Phtisiologie)
- Docteur Aristide MENSAH (Urologie)
- Docteur Anicet NOUHOUAYI (Microbiologie)
- Docteur Yvette VEZARD (Microbiologie)
- Mademoiselle Simone DAUCHY (Hygiène)
- Docteur Joseph LAUROY (Maternité)
- Docteur Samba DIALLO (Parasitologie)

A Monsieur MEYRIGNAC, Secrétaire Général de la Faculté
de Médecine et de Pharmacie.

A tous ceux qui m'ont apporté leur contribution dans ce
travail,

- A Mademoiselle Claude TREVCUX dont les statistiques
m'ont permis de procéder à une large comparaison.
- Au personnel du Secrétariat du Service des Maladies Infec-
tieuses, en particulier Madame DUBOIS,

- A Monsieur DIOUF, Infirmier-Major du pavillon des
méningites,

- A Messieurs BOUBACAR
BADIANE,
SIDIBE,

attachés au Laboratoire du Service des Maladies Infectieuses

A tout le personnel du Service des Maladies Infectieuses.

Soyez tous remerciés.

A Monsieur Lamine DIEYE (B. N. D. S),
Votre amabilité m'a profondément touché.

Au Personnel de la Bibliothèque de l'Université de DAKAR

A Mes Collègues

A Mes Amis

En remerciement de votre soutien

S O M M A I R E

	<u>Pages</u>
INTRODUCTION.....	1
L'ASSOCIATION SULFAMETHOXAZOLE-TRIMETHOPRIME.	8
Figure 1.....	9
MATERIEL ET METHODES.....	17
Tableau I.....	18
RESULTATS CLINIQUES.....	25
Tableau II.....	26
Tableau IIbis.....	28
Tableau III.....	36
Tableau IV.....	39
Tableau V.....	41
Tableaux VI et VI bis.....	42
Tableau VII.....	43
Tableau VIII.....	45
ETUDE BACTERIOLOGIQUE.....	50
Tableau IX.....	53
Tableau X.....	56
Tableau XI.....	58
Figure 3.....	59
DISCUSSION.....	61
Tableau XII.....	66
Figure 4.....	68
CONCLUSIONS.....	78

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR GRADE

1970 - 1971

MEDECINE

Professeurs

René	BAYLET	Hygiène et Santé Publique
Yves	BRESSON	Biophysique
Jean	CHABAL	Chirurgie Générale
Henri	COLLOMB	Psychiatrie
Paul	CORREA	Obstétrique
Vincent	DAN	Pédiatrie
Biram	DIOF	Clinique Médicale
Jacques	LINHARD	Hématologie
André	MAZER	Physiologie
Cyprien	QUENUM	Anatomie Pathologique
Michel	REY	Clinique des Maladies Infectieuses
Marc	SANKALE	Clinique Médicale
Henri	TOSSOU	Urologie

Professeurs sans Chaire

Alioune B.	DICUF	Chirurgie Générale
Bertène	JUMINER	Parasitologie
René	LOUIS	Anatomie
Mawuppe V.	VOVOR	Pathologie Chirurgicale

Professeur Associé

François	DIENG	Médecine Légale
----------	-------	-----------------

Professeur à titre exceptionnel

Guy	GRAPPIN	Chirurgie Dentaire
-----	---------	--------------------

Maîtres de Conférences Agrégés

André	BELLOSSI	Biophysique
Monique	CASTETS	Bactériologie
Joseph	DIALLO	Ophtalmologie
Michel	DUMAS	Neurologie
Ibrahima	FAYE	Dermatologie
Fapa	KOATE	Cardiologie
Adolphe	MENYE	Cancérologie
Jean-Jacques	PAFY	Physiologie
Gabriel	SENGHOR	Pédiatrie

Agrégés

Serge	FABRE	Médecine Générale
René	ZINSOU	Obstétrique
Iba	MAR-DIOF	Maladies Infectieuses

Maître de Conférences associé

Yves	INGENBLEEK	Biochimie
------	------------	-----------

Chargés d'Enseignement

Lamine	DIOF	O. R. L.
Yolande	NOUKOUAYI	Histologie
Ibrahima	SECK	Biochimie

Chefs de Travaux

Claude	CONTY	Anatomie
Simone	DAUCHY	Hygiène
Georgette	DIEBOLT	Hématologie
Samba	DIALLO	Parasitologie
Yvette	VEZARD	Bactériologie

Assistants des Services Universitaires des Hôpitaux

Eusèbe	ALINONOU	Histologie
Fadel	DIADHIOU	Obstétrique
Adrien	DIOF	Chirurgie
Samba	DIOF	Médecine Préventive et Hygiène
Mohamadou	FALL	Pédiatrie
Vincent	FRAMENT	Clinique Médicale
Edouard	GOUDOTE	Chirurgie
Joseph	LAURCY (P.M.)	Obstétrique
Chantal	MARTINANT DE PRENEUF	Psychiatrie
Aristide	MENSAE	Urologie
Papa Demba	NDIAYE	Anatomie Pathologique
René	NDIOYE	Biophysique
Anicet	NOUHOUAYI	Bactériologie
Henri	RUSCHER	Dermatologie
Abdou	SANOKHO	Pédiatrie
Dédéou	SIMAGA	Cancérologie
Alimédou	SOW	Clinique Médicale
Abdoul Biram	WANE	Biochimie

Assistants de Sciences Fondamentales

Antoine	ABOINDO	Anatomie Pathologique
Doudou	EA	Biophysique
Alain	GUYADER	Stomatologie
Dominique	LAURENS	Parasitologie
Honoré	ODOULAMI	Histologie
Abdoul Aziz	THIAM	Biochimie Médicale
Anne-Marie	TOURAME	Physiologie
Ibra Mamadou	WANE	Physiologie
Vital	YAHOUEDDEDEOU	Biophysique



Attachés Chefs de Clinique

Oumar	BAO	Clinique Médicale
Babacar	DIOP	Psychiâtrie
Papa Massal	DIOP	Obstétrique
Samba	GUEYE	Anesthésiologie Chirurgie
Abdou Rahmane	KANE	Clinique Médicale
Babaly	LY	Neurologie
Gaston	MOLIVA	Ophtalmologie
Idrissa	POUYE	Orthopédie Anatomie

Attachée de Psychiâtrie

Rosette	MIRGOT	Psychiâtrie
---------	--------	-------------

PHARMACIE

Professeurs

Michel	ATTISSO	Parasitologie et Zoologie
Humbert	GIONO-BARNER	Pharmacologie et Pharmacodynamie
Jacques	JOSSELIN	Biochimie Pharmaceutique
Oumar	SYLLA	Pharmacie Chimique et Chimie Organique

Professeurs associés

Paul	DENIEL	Physique et Hydrologie
Joseph	KERHARO	Botanique et Matière Médicale

Chargés d'Enseignement

François	FAURAN	Chimie Analytique
Georges	GRAS	Toxicologie

Maître-Assistant

Paulette	GIONO-BARBER	Pharmacodynamie
----------	--------------	-----------------

Chef de Travaux

Urbane	TANGUY	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
--------	--------	---

Assistants Titulaires délégués dans les fonctions
de Chefs de Travaux

Elisabeth	DUTRUGE	Biochimie Pharmaceutique
Guy	MAYNART	Botanique
Arlette	QUENUM	Zoologie
Catherine	PELLISSIER	Chimie Analytique

Assistante Titulaire

Suzanne	KARAM	Pharmacie Galénique
---------	-------	---------------------

Assistante Stagiaire déléguée dans les fonctions
de Chef de Travaux

Marie-José	FAURAN	Physique
------------	--------	----------

Assistants Stagiaires

Marie	GUEYE	Pharmacodynamie
Janine	MONDAIN	Chimie Analytique et Toxicolo- gie
Mamadou	SIMAGA	Chimie Organique

INTRODUCTION

A - LE PROBLEME DES MENINGITES PURULENTES EN AFRIQUE

=====

La Méningite purulente représente un véritable fléau en Afrique, et tout particulièrement en Afrique Sud-Saharienne où certaines zones sont périodiquement ravagées par les épidémies de Méningite Cérébro-Spinale (MCS).

La première grande épidémie africaine de ce siècle (Gold Coast, actuelle Ghana, 1907-1908) a fait 34.000 morts, Elle a été précédée et suivie par de nombreuses autres épidémies plus ou moins meurtrières dont une partie est restée dans l'obscurité :

1914 (Soudan) - 1919-1920 (Ghana) - 1924 (Soudan, Ruanda, Urundi) -
1934 (Tchad) - 1941 (Dakar) - 1942 (Tchad) - 1949-1951 (Haute Volta,
Nigéria, Soudan) - 1960 (Nigéria) - 1961 (Tchad, Soudan, Niger) -
1962 (Niger, Ghana) - 1969 (Mali) (LAPEYSSONNIE - 66).

Il faut noter que si l'Afrique Noire Sud-Saharienne est de loin la plus touchée par ces épidémies, l'Afrique du Nord n'est pas complètement épargnée, comme en témoignent les épidémies algériennes de 1908-1910 et marocaine de 1966-1967.

Les bilans avancés ne sont qu'approximatifs car il s'agit soit d'une évaluation sommaire, soit de cas déclarés officiellement dont le nombre est généralement très inférieur à la réalité.

.. / ...

De 1939 à 1962 ont été déclarés dans 5 états (Niger, Haute-Volta, Nigéria du Nord, Tchad, Soudan) 593.738 cas avec 102.956 décès. L'épidémie de 1950-1951 a été dans ces régions parmi les plus graves : 160.525 cas déclarés faisant 23.000 morts (65).

En 1961, LAPEYSSONNIE (64) considérait la M.C.S. en Afrique comme "un problème épidémiologique non résolu". En 1960, alors que les études dans ce domaine étaient fort avancées, il écrivait : "... Il semble qu'il y ait des années, des périodes où la M.C.S. à méningocoque occupe le devant de la scène sur des théâtres divers".

La plupart des épidémies semblent se dérouler durant la saison froide et sèche dans une zone limitée au nord par l'isohyète 300 et au sud par l'isohyète 1100, ce qui correspond à la bande comprise entre le 16ème et 8ème degré de latitude Nord (65, 31) : c'est ce que LAPEYSSONNIE appelle la "ceinture" de la méningite.

Avant l'avènement des Sulfamides (1937) la mortalité atteignait 60 % dans les meilleures conditions (104).

La première application en Afrique des sulfamides à la M.C.S. est due à MURAZ au Niger (1937).

Ultérieurement (1960-1964) un nouveau progrès décisif avait été obtenu par la mise au point des sulfamides-retard qui ont permis la réduction des prises et même la prise unique : le Sultirène (LAPEYSSONNIE et Coll. au Niger (63, 65), BIOT en Côte d'Ivoire (15)), l'Amidozol (PIRAME (91) en Haute-Volta) et le Fanasil (BARBOTIN et NGUYEN (5) en Haute-Volta) furent essayés avec des résultats satisfaisants.

Cependant en 1963 l'opinion médicale fut secouée par le rapport de MILLAR et coll. (78) sur l'épidémie qui avait éclaté au Naval Training Center (Californie, USA) signalant pour la première fois une

résistance fréquente du méningocoque aux sulfamides (Adiazine) : Sur 3 souches, 5 étaient résistantes dont 2 à 250 mcg/ml. D'autres travaux confirmèrent par la suite cette constatation chez les civils (53, 60).

En Afrique l'alerte était donnée dès 1964 par BORIES et FAUCON (17).

La résistance du méningocoque africain aux sulfamides a été étudiée par LEFEVRE et Coll. au Tchad (71), au Maroc (72). Sur les 29 souches de méningocoques isolées au Tchad en 1968 : 72 % des souches avaient une C.M.I. (concentration minima inhibitrice) supérieure ou égale à 10 mcg/ml d'Adiazine. Pour une concentration supérieure ou égale à 50 mcg/ml 64 % des germes étaient résistants au Sultirène et 20 % l'étaient à l'égard du Fanasil. C'est pourquoi ces auteurs suggéraient l'emploi d'un autre agent chimiothérapique (le Trimithoprime-Sulfaméthoxazole par exemple) ou l'association obligatoire aux sulfamides d'au moins un antibiotique adéquat (70).

D'autre part, si l'étiologie méningococcique a longtemps attiré l'attention en Afrique Subtropicale dans la zone touchée par la M. C. S. épidémique, il ne faut pas oublier que d'autres germes sont en cause, notamment dans les nombreux cas sporadiques rencontrés partout et en toute saison.

En 1968, DARRIGOL (31) mettait l'accent sur cette hérésie : "Il n'existe aucune publication sur les méningites non méningococciques englobant un espace de temps suffisant pour couvrir une période épidémique et une période interépidémique".

Dans le Service des Maladies Infectieuses de DAKAR la méningite purulente a été en 1970, en dehors de toute épidémie vraie, la première cause d'admissions et de décès (359 cas avec 99 décès). Au cours des 5 années précédentes, le pneumocoque a été incriminé dans

.../...

25,6 % des cas et Haemophilus influenzae dans 9,3 % des cas alors que le méningocoque n'était retrouvé que dans 24,9 % des cas (111 bis).

B - LA TRIMETHOPRIME (TRM) ET SON ASSOCIATION AVEC LES SULFAMIDES

L'historique de la TRM est en étroite relation avec celui des diaminopyrimidines en général.

La première diaminopyrimidine employée en thérapeutique humaine a été la Pyriméthamine. Ses premières applications remontent à 1952, dans le traitement et surtout la chimio-prophylaxie du paludisme. Dès lors Mc GREGOR et SMITH l'utilisèrent en Gambie (93 bis).

GREENBERG (in 93 bis) en 1948 fut le premier à démontrer la potentialisation des sulfamides (Adiazine) antifolique par le proguanil antifolinique. Après lui, ROLLO en 1951 (in 93 bis, 99) remarqua le même phénomène avec la pyriméthamine sur le *Plasmodium gallinaceum*.

En 1962, ROTH et coll. (100) publièrent une étude analytique des 5-benzyl 2,4-diamino-pyrimidines dont certains avaient un pouvoir antipaludique appréciable. Ils firent remarquer que ces derniers avaient un radical 6-Alkyl sur le noyau pyrimidine; la suppression de celui-ci déprime l'effet antipaludique au profit d'une remarquable activité antibactérienne. Des procédés chimiques avaient permis d'augmenter encore davantage cette activité et de diminuer la toxicité. Quatre produits furent ainsi sélectionnés dont la TRM.

En 1966, WARNER et MANIAR (in 93 bis) mirent en évidence la synergie entre Sulfadiazine et TRM et en 1967 GARROD et WATERWORTH (in 93 bis) démontrèrent que cette synergie s'obtenait également

avec des sulfamides variés : L'essai portait sur des souches de gonocoque résistant aux sulfamides qui manifestèrent une sensibilité à leur association avec la TRM.

Par la suite, plusieurs publications (1953-1967) ont confirmé à peu près les mêmes résultats IN VITRO sur le toxoplasme (36) sur Lacto bacillus casei et Streptococcus faecalis (37) sur plusieurs germes Gram (-) (95, 30) sur des germes Gram (+) (30) et sur 59 souches hospitalières diverses (35).

DARELL en 1968 présentait la TRM comme une "découverte majeure riche en possibilités thérapeutiques".

Les essais cliniques ont été inaugurés en 1962 par NOALL et coll. (33). Il s'agissait d'une mastoïdite aiguë à *protéus* (chez une jeune femme) rebelle à plusieurs antibiotiques. Les résultats ont été des plus spectaculaires avec l'association de la TRM à une triade de sulfamides (37 % sulfadiazine, 37 % sulfadimidine, 26 % sulfamérazine) et à la polymyxine B.

Ce succès inspira COOPER et WALD (29) qui traitèrent une surinfection à *proteus* post-opératoire selon le même procédé.

MORZARIA (30) en 1963 fait mention d'un succès thérapeutique dû au TRM-SMZ chez un nouveau-né présentant une méningite purulente à Escherichia coli associée à des malformations diverses résistant à l'ampicilline, aux sulfamides et à la streptomycine.

A vrai dire les premières séries de malades traités par l'association TRM-SMZ concernent des paludéens (MARTIN et ARNOLD (74), REY, LATAIX, DIOP-MAR et SOW-97bis).

Par la suite ce type d'association, sous la forme de SMZ-TRM, a été étudié dans diverses infections bactériennes.

.../...

A Dakar, en 1969, dans le Service des Maladies Infectieuses, une série de 122 malades de tout âge comprenant 40 méningites purulentes, 48 pneumopathies aiguës ou subaiguës et 22 fièvres typhoïdes (REY (97), LAFATZ, CAMERLYNCK, DIOP MAR, GUERIN et REY, 61) ont été traités avec cette association, avec des résultats au moins équivalents à ceux des traitements classiques.

Les 40 méningites purulentes faisant partie de cette publication seront reprises dans notre travail.

C - OBJECTIFS ET CONDITIONS DE NOTRE ETUDE =====

Disposant avec l'association SMZ-TRM (Bactrim)⁽¹⁾ d'un agent chimiothérapique à spectre large, à bonne diffusion méningée, d'administration pratique par toutes les voies, nous avons cherché à l'appliquer dans le traitement indiscriminé des méningites purulentes africaines.

Le problème était de remplacer la sulfamidothérapie isolée, qui représente encore le traitement de base des méningites en Afrique, par un traitement plus sûr, non seulement vis-à-vis du méningocoque dont la sulfamidorésistance se développe de façon inquiétante mais aussi à l'égard du pneumocoque et du bacille de Pfeiffer.

Il s'agit pour nous de mettre au point une formule thérapeutique simple, efficace, bien tolérée, peu coûteuse, pratique en raison de l'effet semi-retard de ce médicament, simplifiant l'administration à deux prises par jour, orales ou parentérales. Une telle formule devait pouvoir être appliquée dans toutes les conditions, depuis l'Hôpital bien équipé, disposant d'un laboratoire de bactériologie, jusqu'aux formations sanitaires rurales les plus rudimentaires.

.../...

(1) Gracieusement offert par les "Produits Roche" (Paris-Bâle)

108 malades atteints de méningite purulente à germes divers, hospitalisés durant trois épisodes donnés, ont été traités de façon indiscriminée par le Bactrim dans le cadre de la Clinique des Maladies Infectieuses de la Faculté de Médecine de DAKAR (Pr. M. REY, Pr. Ag. I. DIOP-MAR).

L'étude bactériologique a été réalisée dans le Laboratoire de la Clinique des Maladies Infectieuses (Pr. Ag. Ch. LAFATX) puis dans le Laboratoire de Bactériologie (Pr. Ag. M. CASTETS).

Une étude complémentaire de quelques souches de méningocoque a été effectuée dans le centre de référence de l'Ecole du Pharo de Marseille (Dr. VANDEKERKOVE).

X

X

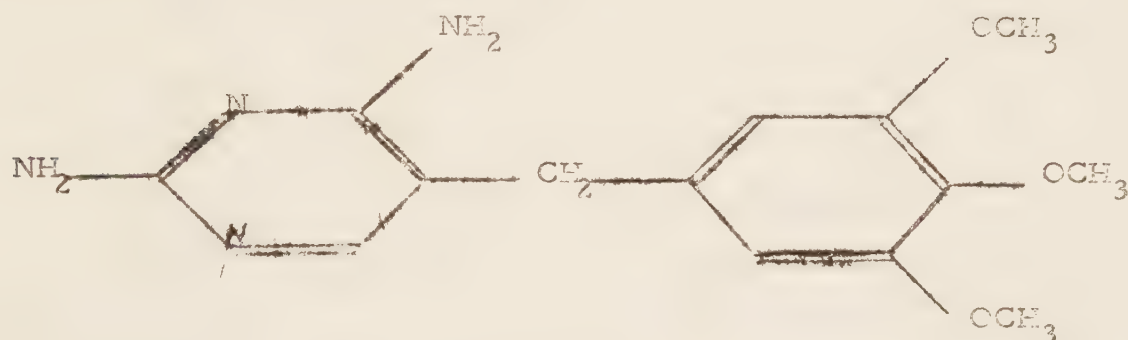
X

L'ASSOCIATION SULFAMETHOXAZOLE- TRIMETHOPRIME (SMZ - TRM) =====

A - ETUDE CHIMIQUE

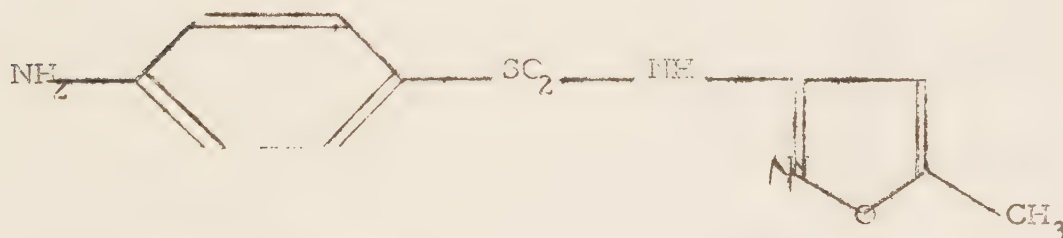
1 - LA TRIMETHOPRIME (TRM)

La TRM est une diaminopyrimidine. C'est la 2,4-Diamino-5-(3, 4, 5 - Trimethoxybenzyl) pyrimidine.



2 - LE SULFAMETHOXAZOLE (SMZ)

Le SMZ appartient au groupe des sulfonamides. C'est le 5-méthyl-3- Sulfanilamido-isoxazole



B - MECANISME D'ACTION

1 - Rappel de la biosynthèse des Acides Nucléiques (fig. 1)

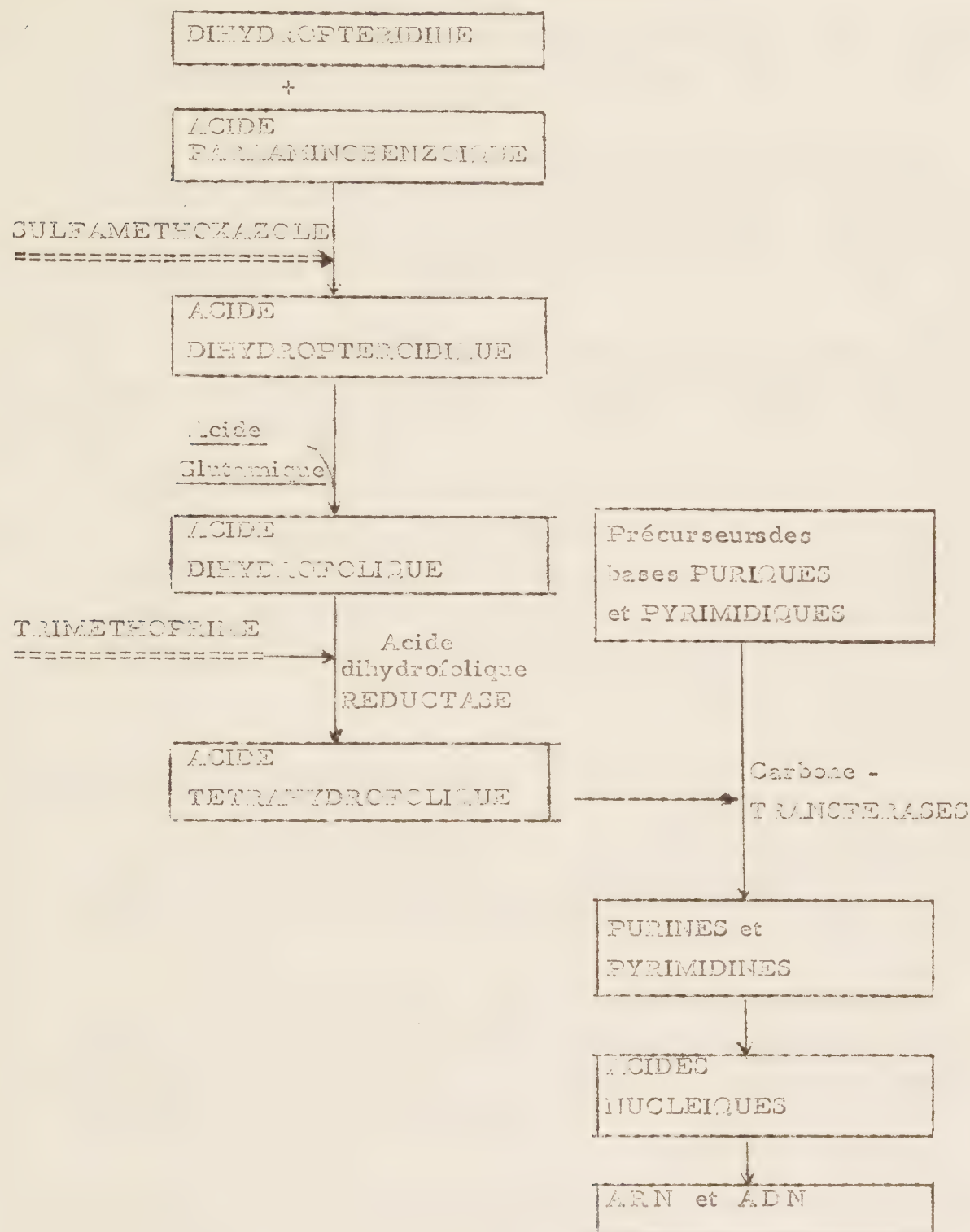
L'acide folique intervient dans le métabolisme par l'acide tétrahydrofolique (101 bis)

2 - Mode d'action des sulfamides (SMZ)

Leur action est compétitive avec l'acide P.A.E. (fig. 1).

.../...

Figure 1 - BIOSYNTHESE DES ACIDES NUCLEIQUES



3 - Mode d'action de la TRM

Ce produit inhibe l'acide déhydrofolique REDUCTASE en se combinant avec lui (9, 18, 30, 49, 59, 93, 93bis, 95, 100).

Nous citons à ce propos les travaux de ROLLO (99), ROTH et coll. (100), WARNER et MANIAR (in 93bis), GARROD et WATERWORTH (in 93bis) et DARELL et coll. (30) - qui se sont déroulés entre 1954 et 1968.

Il semble aussi que la TRM entre en compétition, à de très fortes doses avec un ou plusieurs dérivés foliques réduits (59).

4 - L'effet synergique des deux produits

Ces deux produits agissent à deux niveaux séquentiels différents entraînant le blocage simultané de deux enzymes catalysant des réactions successives dans la biosynthèse de l'acide folinique. C'est là l'explication de la synergie.

C - ACTIVITE ANTIBACTERIENNE

Du fait de la synergie, l'association entre TRM et SMZ - séparément bactériostatiques - devient bactéricide, (21, 23, 30, 50, 37, 102, 115) tout en permettant de réduire la posologie active des deux.

PECHERE (85) a montré que l'effet bactéricide est obtenu en général pour des concentrations comprises entre 1 et 8 mcg/ml du produit total dosé à 1 partie de TRM pour 5 parties de SMZ, exception faite des souches résistantes.

La proportion des germes survivants est généralement comprise entre 1/10 et 1/1000 de l'inoculum initial (effet bactéricide modéré) pour des concentrations que l'on peut espérer obtenir en clinique. Plus rarement, le taux de bactéricidie atteint 1/100.000 (PECHERE, 85).

.../...

Il s'agit d'une synergie réciproque en fait inconstante; en son absence il reste au moins un effet additif. Si une résistance ou une insuffisance d'activité sont quelquefois décelées IN VITRO, il s'agit en général de germes réputés rebelles aux autres antibiotiques.

La CMI de la TRM étant très inférieure in vitro à celle des sulfamides, il en découle que la proportion requise de ce produit dans l'association est beaucoup plus faible que celle des sulfamides (30). Plusieurs rapports pondéraux ont été proposés et étudiés (TRM/SMZ : 1/2 1/5, 1/10, 1/15).

REEVES et coll. (96) avaient comparé dans une série de 219 malades l'efficacité des rapports 1/2, 1/5, 1/10 sans pouvoir conclure. PECHERE ne trouve pas de différences entre 1/5 et 1/10 (85) On a finalement retenu le rapport 1/5.

Le spectre antibactérien théorique de l'association SMZ-TRM est très large puisqu'il couvre l'ensemble des cocci et bacilles Gram positifs, des cocci et bacilles Gram négatifs. Seuls sont résistants le Bacille de KOCH, le tréponème et les mycoplasmes. Deux espèces sont partiellement sensibles : Streptococcus faecalis (entérocoque) et Pseudomonas aeruginosa (Pyocyanique).

La détermination de l'activité antibactérienne de l'association peut se faire par la méthode des disques. Après plusieurs tâtonnements la charge des disques aurait été fixée à 1,25 mcg de TRM et 23,75 mcg de SMZ. Cependant la fidélité de cette méthode a été discutée (70, 71, 107).

Il ne semble pas exister de résistance croisée entre le SMZ et la TRM comme l'ont montré les études de Reisberg (95); d'ailleurs il s'agit de deux niveaux d'action différents sur la chaîne métabolique.

.../....

Il en résulte que les germes résistants à l'un des produits ou, quelquefois, aux deux séparément, ont des chances d'être sensibles à l'association.

Il a été observé par ailleurs que si les bactéries Gram-négatives développent plus volontiers une résistance acquise à la TRM employée seule, par contre la potentialisation entre SMZ et TRM est, pour un grand nombre, plus importante que pour les bactéries Gram-positives (95, 59).

A titre d'exemple nous donnerons les concentrations moyennes inhibitrices (C.M.I.) du sulfafurazole, de la TRM seule et les potentialisations obtenues avec leur association pour quelques germes (d'après DARELL, GARROD et coll. : 30).

	Total sou- ches tes- tées	CMI en mcg/ml sulfafura- zole	TRM	Potentialisation (nombre de fois)				
				2	4	8	16	32
Str. pneumoniae	14	2 - 128	0,5 - 2		2	12	2	
N. Gonorrhoeae	1	0,5 - 8	32 - 64			2	7	2
H. influenzae	29	0,5 - 64	0,01-0,25	10	14	2		
Salmonella	14	16 - 128	0,06-0,25	10	4			

D - ABSORPTION, DIFFUSION, ELIMINATION

1/ - LA TRIMETHOPRIME (TRM)

L'absorption de la TRM administrée per os a lieu dans les premières anses du tractus digestif.

Le passage dans le sang s'observe au bout de 15 minutes. Le taux maximum est atteint au bout de 2 à 4 heures puis la concentration décroît jusqu'à la 24ème heure où des traces sont encore décelées (102).

.../...

A la suite d'une prise orale unique de 250 mg (ce qui correspond à la prise unique de 3 drapsules ⁽¹⁾), on obtient des taux sanguins de 3 mcg/ml à la première heure et 1 mcg/ml à la 24ème heure selon BUSHBY et HITCHINGS (22); la moyenne des taux sanguins maxima se situe entre 1 à 3 mcg/ml pour PECHERE (88). Pour NCALL et coll. (83) ces taux varient entre 3 à 8 mcg/ml pour une prise orale de 200 mg toutes les quatre heures.

La demi-vie de la TRM est de l'ordre de 10 à 11 heures.

La liaison aux protéines est observée dans la proportion de 60 %.

La diffusion dans les tissus est satisfaisante : BUSHBY et HITCHINGS (22) rapportent que la concentration tissulaire chez la souris (rein, rate, foie, coeur, poumons) est beaucoup plus importante que celle du sang. PECHERE et BECK (11) ont rapporté des résultats similaires chez l'homme dans l'expectoration.

La diffusion dans le L. C. R. se fait dans les proportions de 40 à 60 %, plus précisément 52 % selon LAFAIX et coll. (61) et jusqu'à 75 % pour PECHERE (88) en cas d'inflammation méningée.

L'élimination est essentiellement urinaire, sous forme active. Près de la moitié de la dose ingérée est éliminée dans la semaine suivante. Dans les premières 24 heures les taux urinaires seraient compris entre 30 et 130 mcg/ml (88). 100 heures après une injection unique de 100 mg de TRM on retrouve encore 1 mcg/ml dans les urines (59).

.../...

(1) Drapsules (Adultes) du Bactrim Roche (TRM : 80 mg, SMZ : 400 mg)

2/ - LE SULFAMETHOXAZOLE (SMZ)

C'est un sulfamide semi-retard semblable par son comportement au sulfasomisol (Amidozol) (81) et voisin du sulfafurazole (Gantrisine) mais beaucoup plus lentement excrété que ce dernier avec une solubilité, dans les urines, meilleure (9).

La demi-vie du SMZ dans le plasma est quasi identique à celle de la TRM qui s'élimine légèrement moins vite.

Tout cela justifie le choix du SMZ parmi la gamme des sulfamides, et des périodes d'administration du SMZ-TRM (2 fois par jour).

E - LA TOXICITE

=====

KAHN en 1968 (in 93 bis) étudia les conséquences de l'administration prolongée de la TRM seule et du SMZ - TRM et conclut à la bonne tolérance de ces produits en clinique humaine.

1 - LA TRIMETHOPRIME

Le problème est essentiellement hématologique; on a mentionné (93 bis) la survenue des troubles suivants :

- Thrombocytopénie
- Neutropénie
- Anémie mégaloblastique

Ce sont-là des constatations exceptionnelles immédiatement corrigées par l'administration d'acide folinique (49, 59, 93) sans que l'efficacité thérapeutique s'en ressente (93 bis) et de phénomènes généralement infra-cliniques.

Il faut noter que la toxicité ne se manifeste guère en pratique si la prescription s'en tient à la posologie recommandée (160 à 480 mg chez l'adulte).

.../...

SCHNEIDER et coll. (102), utilisant des doses de 400 à 800 mg de TRM par jour chez 29 malades et pour une durée moyenne de 11 jours, n'avaient décelé aucun accident hématologique. D'autres auteurs employant la dose de 320 à 500 mg par jour de TRM (96) chez 106 malades pendant une semaine ou plus confirmèrent ces mêmes résultats. C'est dire la bonne tolérance de l'Homme à la TRM.

2° - LE SULFAMETHOXAZOLE

Le problème de la tolérance est celui des sulfamides retard en général, et se borne :

- aux accidents cutanés,
- aux accidents hématologiques.

Cependant la toxicité du SMZ serait relativement faible(9).

Sur le plan cutané (incidents et accidents toxidermiques (13) : prurits, urticaire, erythèmes divers, ectodermoses érosives diverses telles que le syndrome de Stevens-Johnson, le syndrome de Lyell), on ne dispose pas pour ce produit de grandes séries thérapeutiques permettant d'évaluer le risque avec exactitude. Pour l'ensemble des sulfamides en usage dans le traitement de la M.C.S. le risque semble à vrai dire assez faible. Les accidents ont surtout frappé des sujets sous chimio prophylaxie : sur 31.957 sujets prophylactisés avec la sulfadoxine au cours de l'épidémie marocaine de 1966-67 (40), on a compté : 510 réactions cutanées, soit 1,6 %, parmi lesquels 32 cas graves responsables de 6 décès.

Parmi les accidents hématologiques rappelons la possibilité, reconnue pour une grande partie des sulfamides, de déclencher une anémie hémolytique chez les sujets déficients en G₆PD. Au Sénégal

....//..

l'incidence de cette enzymopénie est de 10 % en moyenne; elle peut être beaucoup plus élevée dans les autres régions africaines.

Aucune étude systématique n'a encore été faite dans ce domaine. Nous verrons plus loin si le risque d'anémie peut être pris en considération dans une population où la déficience en G_6PD est fréquente.

Enfin, on peut se demander si l'association entre 2 drogues antifoliques synergiques telles que la TRM et le SMZ ne risque pas de potentialiser la toxicité sanguine.

F - PRESENTATION, POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale :

- "Drapsules" pour adultes dosées à 400 mg de SMZ et 20 mg de TRM.
- Comprimés pédiatriques dosés à 100 mg de SMZ et 20 mg de TRM.

Voie parentérale :

Ampoules de 5 ml pour injection intramusculaire ou intraveineuse discontinue ou continue dosées de la même façon que les drapsules.

La posologie recommandée chez l'adulte est de 2 à 6 drapsules ou ampoules par jour en 2 prises selon la gravité, soit environ 15 à 45 mg/kg/jour du produit total.

x

x

x

.../...

MATERIEL ET METHODES

=====

A - LES MALADES TRAITES

=====

Les essais ont été pratiqués sur 100 patients tous âges atteints de Méningite Purulente, traités par l'association Sulfaméthoxazole-Triméthoprime ⁽¹⁾ (5 : 1) dans le Service des Maladies Infectieuses de DAKAR (Pr. REY).

Le recrutement des malades traités a été indiscriminé durant 3 périodes :

a - période du 24 février au 3 avril 1969 :

44 cas : Traitement oral

b - période du 23 février au 9 mars 1971 :

33 cas : Traitement parentéral

c - période du 8 au 29 avril 1971 :

31 cas : Traitement parentéral

(L'interruption entre les deuxième et troisième périodes correspond à une rupture d'approvisionnement)

Le plus jeune de nos malades avait un mois (les nouveau-nés avaient été exclus de cette étude) et le plus âgé 59 ans. Nous les avons groupés selon 4 tranches d'âges (Tableau I) d'après l'incidence et la répartition selon l'âge des 3 espèces bactériennes les plus fréquemment rencontrées à Dakar (111 bis)

51 malades (47 %) sur 100 avaient moins de 6 ans et 22 (20 %) étaient âgés de 20 ans ou plus.

.. / ...

(1) "Bactrim" Roche, "Eusaprim" Wellcome

TABLEAU I :

Répartition des malades traités selon :

- l'âge,
- le germe,
- la voie d'introduction

P.C. : per os, P.A. : parentérale (IM ou IV) E : Ensemble PC + PA

	1 - 11 mois			1 an à 2 ans			3 ans à 19 ans			20 ans et plus			Ensemble		
	PC	PA	E	PC	PA	E	PC	PA	E	PC	PA	E	PC	PA	E
Méningocoque	-	5	5	2	-	2	14	16	30	4	5	9	20	26	46
Pneumocoque	5	2	7	1	2	3	3	3	6	-	4	4	9	11	20
Haemophilus influenzae	1	5	6	-	3	3	-	-	-	-	-	-	1	8	9
Bacille Gram-	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1
Salmonelle	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1
Germes non retrouvés	5	2	7	1	1	2	6	7	13	1	2	9	13	18	31
Ensemble	12	15	27	4	6	10	23	26	49	5	17	22	44	64	108

.../...

Les germes identifiés étaient les suivants :

- Méningocoque : 46 (42,5%)
- Pneumocoque : 20 (18,5%)
- Haemophilus : 9 (8,3%)
- Bacille Gram-négatif : 1
- Salmonelle : 1

Dans 31 cas (28,7%) l'examen direct et la culture étaient négatifs.

Nous faisons remarquer que le méningocoque a surtout frappé la tranche d'âge de 3 à 19 ans, alors qu'Haemophilus, comme il est habituel, n'a été rencontré qu'entre 1 mois et 3 ans.

B - PROTOCOLE

=====

1/ - POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Deux modes de traitement ont été employés :

- Les 44 malades de 1969 ont reçu le SMZ-TRM par voie orale exclusivement.

- Les 64 malades de 1971 ont été traités d'abord par le SMZ - TRM injectable par voie intraveineuse discontinuée ou par voie intramusculaire dès l'admission pendant une période de 4 jours au moins (sauf décès) en traitement d'ATTAQUE.

Dans un certain nombre de cas (45) la CONSOLIDATION thérapeutique a été poursuivie par la voie orale.

Le schéma thérapeutique en fonction de l'âge et du poids avait été établi de la façon suivante :

a - pour la forme injectable (ampoules de 5 ml) : injection lente directe toutes les 12 heures à raison de 1/4 ml/Kg/injection.

.../...

La quantité minimale a été de 1 ml et la quantité maximale de 15 ml par injection.

On avait arrondi les doses au ml au-dessus de la dose théorique. La dilution a été faite dans du sérum physiologique.

La voie intraveineuse a été réservée aux formes méningo-encéphalitiques graves.

b - Pour la forme orale (Drapsules pour adultes, comprimés pédiatriques pour enfants)

La même dose que pour la forme injectable a été utilisée, mais réduite de 1/4 en consolidation thérapeutique.

Cette forme n'a été employée au début de l'hospitalisation que pour les 44 malades de 1969. Dans ces cas un certain nombre de fois la sonde naso-gastrique était mise à demeure de façon à s'assurer la prise totale du produit surtout dans les formes graves où les malades étaient incapables de déglutir ou dans d'autres cas où le produit risquait d'être vomi.

Par ailleurs les formes orales n'étaient administrées qu'en fin de séjour hospitalier.

La posologie moyenne a été dans les deux séries - avec peu de variations - de 47 mg/Kg/jour de SMZ et par conséquent de 9,4 mg/Kg/jour de TRM.

La dose globale maxima de SMZ a été de 44,8 g, celle de TRM de 8,96 g pour une période de 14 jours.

La durée moyenne du traitement pour les survivants a été de 11,6 jours avec un maximum de 27 jours (obs. n°11) et un minimum de 7 jours (obs. N°s 48 et 67).

.../...

Il va sans dire qu'au traitement anti-infectieux un traitement symptomatique était ajouté au besoin.

2/ - CIRCONSTANCES d'ADMISSION ET SURVEILLANCE CLINIQUE

Les patients ont été la plupart du temps adressés à l'Hôpital en urgence par un médecin ou par un dispensaire.

Une ponction lombaire (P. L.) était pratiquée systématiquement dès l'admission.

Le liquide céphalorachidien (L. C. R.) était réparti dans deux tubes :

- l'un pour l'étude cytologique et le dosage d'albumine (tube de Sicard),
- l'autre pour l'étude bactériologique

Dans la majorité des cas (sauf difficultés) une deuxième P.L était pratiquée le jour suivant, une troisième le huitième jour et une quatrième avant l'exéat du malade. Cependant quatre de nos malades ont totalité plus de 4 PL (1 salmonelle, 3 Haemophilus).

Les mêmes études étaient faites sur les deux premiers prélèvements. Lors des prélèvements de contrôle ultérieur on s'était contenté le plus souvent de l'examen cytologique et du dosage d'albumine, complétés dans 24 cas d'un examen bactériologique.

Par ailleurs, deux prélèvements étaient simultanément faits chez un certain nombre de nos malades : l'un dans le LCR et l'autre dans le sang, le deuxième jour de l'hospitalisation, en vue du dosage du SMZ - TRM ⁽¹⁾.

.../...

(1) Dr. J. C. PECHERE (Hôpital Cl. Bernard, PARIS)

La surveillance clinique a été quotidienne.

Les examens complémentaires spécialisés (EEG , examens neuro-radiologiques) n'ont été pratiqués que dans certains cas particuliers et lorsque c'était possible.

Les critères de guérison étaient :

- L'apyrexie stable pendant 4 à 5 jours (inférieure ou égale à 37°5 C).
- La disparition du syndrome méningé.
- La normalisation du L. C. R. et en particulier la cytologie (inférieure à 50 éléments/mm³) et l'albumine (inférieure à 0,30 g/litre).

C'est en fonction de ces critères que la sortie des malades était autorisée.

Par la suite la surveillance était ambulatoire.

Il est légitime de mentionner les conditions hospitalières précaires dans lesquelles cette étude a été conduite, conditions rendant difficile la surveillance individuelle rigoureuse des malades traités, d'autant plus difficile que l'on est souvent débordé par le nombre.

3/ - ETUDE BACTERIOLOGIQUE

Les prélèvements à l'entrée du malade étaient acheminés directement au laboratoire, de jour, après conservation à l'étuve à + 37°C, de nuit.

L'examen microscopique direct était pratiqué après coloration de Gram et permettait éventuellement un premier résultat d'orientation.

.../...

La culture était faite simultanément sur :

- a - milieu de Mueller-Hinton simple
- b - milieu de Mueller-Hinton + ascite
- c - Gélose ordinaire
- d - Gélose au sang cuit

Les cultures étaient gardées jusqu'au 4ème jour et surveillées quotidiennement.

Si une culture se développait, un diagnostic d'orientation était donné après examen microscopique. L'identification complète était ensuite faite par les caractères biochimiques et de culture.

Les Antibiogrammes étaient pratiqués sur milieu de Mueller-Hinton simple, ou additionné de sang pour les Haemophilus et les pneumocoques, par la méthode des disques. L'ensemencement était effectué par inondation.

La quantité de l'inoculum était celle recommandée par le laboratoire producteur de disques de SMZ-TRM ⁽¹⁾, de même que le volume du milieu employé, ce qui correspond aux recommandations de FELDMAN (42).

Les disques de SMZ-TRM utilisés au début de l'étude étaient chargés avec 47,5 mcg de SMZ et 2,4 mcg de TRM. Ultérieurement on a reçu des disques chargés avec 23,7 mcg de SMZ et 1,25 mcg de TRM, avec lesquels la plupart des antibiogrammes ont été pratiqués.

Les critères de sensibilité suivants (en fonction du diamètre de la zone d'inhibition) ont été retenus :

.../...

(1) aimablement fournis par les "produits ROCHE"

- diamètre inférieur ou égal à 12mm :

Résistance

- diamètres compris entre 12 et 18 mm :

Sensibilité intermédiaire

- diamètre supérieur à 18mm :

Sensibilité satisfaisante

Pour des raisons multiples (contamination accidentelle des cultures, subcultures négatives, pénurie temporaire de disques...), il n'a été possible de tester avec les disques de SMZ-TRM que 46 souches sur 76 isolées.

x

x x

RESULTATS CLINIQUES

A - EVOLUTION TRAITEE DES 108 CAS =====

I - RESULTATS D'ENSEMBLE

Sur les 108 malades traités, on déplore 30 décès. Parmi les survivants on a compté 11 malades porteurs de séquelles neurologiques, mais beaucoup de malades ont été plus ou moins rapidement perdus de vue.

Le sexe masculin a été plus fréquemment touché : 66 cas soit 61 %.

Le tableau II expose le détail de l'évolution traitée en fonction de l'âge du germe et du mode d'administration.

La gravité varie considérablement en fonction du germe : Elle est au maximum avec le pneumocoque (55 % de décès) au minimum avec le méningocoque (22 %), intermédiaire avec Haemophilus (33 %). Quant aux cas à bactériologie négative leur gravité (19 %) paraît analogue à celle des méningites à méningocoque, ce germe étant probablement le plus souvent en cause dans ce groupe.

L'âge intervient aussi dans la létalité; chez les adultes, on a compté 11 décès sur 22 cas (50 %), et chez les enfants et adolescents de moins de 20 ans, 19 décès sur 86 cas (22 %).

On constate qu'il n'y a pas de différence dans les résultats obtenus par la voie orale (44 cas, 12 décès, 4 séquelles) et par la voie parentérale (64 cas, 18 décès, 7 séquelles).

.../....

TABLEAU II - EVOLUTION DES 108 MALADES TRAITES, EN FONC-
TION DE L'AGE, du GERME, DU MODE D'ADMINISTRA-
TION

PO : per os, PA : parentérale, E : Ensemble

	Evolu- tion cli- nique	1 à 11 mois			1 à 2 ans			3 à 19 ans			20 ans et +			Ensemble		
		PO	PA	E	PO	PA	E	PO	PA	E	PO	PA	E	PO	PA	E
Méningo- cocoque	total	-	5	5	2	-	2	14	16	30	4	5	9	20	26	46
	guéris	-	5	5	1	-	1	9	11	20	3	3	6	13	19	32
	séquel.	-	-	-	-	-	-	1	2	3	0	1	1	1	3	4
	décès	-	-	-	1	-	1	2	3	7	1	1	2	6	4	10
Pneumo- coque	total	5	2	7	1	2	3	3	3	6	-	4	4	9	11	20
	guéris	1	1	2	-	1	1	3	2	5	-	-	-	4	4	8
	séquel.	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1
	décès	3	1	4	1	1	2	-	1	1	-	4	4	4	7	11
Haemo- philus	total	1	5	6	-	3	3	-	-	-	-	-	-	1	8	9
	guéris	1	2	3	-	2	2	-	-	-	-	-	-	1	4	5
	séquel.	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1
	décès	-	2	2	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	3	3
Bacille Gram -	total	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1
	séquel.	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1
Salmonel- la Stan- leyville	total	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1
	séquel.	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1
Bactéri- ologie négative	total	5	2	7	1	1	2	6	7	13	1	8	9	13	18	31
	guéris	4	1	5	1	1	2	5	6	11	-	4	4	10	12	22
	séquel.	1	1	2	-	-	-	-	1	1	-	-	-	1	2	3
	décès	-	-	-	-	-	-	1	-	1	1	4	5	2	4	6
=====																
Ensem- ble	total	12	15	27	4	6	10	23	26	49	5	17	22	44	62	106
	guéris	6	9	15	2	4	6	17	19	36	3	7	10	28	39	67
	séquel.	3	3	6	-	-	-	1	3	4	-	1	1	4	7	11
	décès	3	3	6	2	2	4	5	4	9	2	9	11	12	18	30 (+)

(+) dont 10 décès dans les premières 24 heures

Il faut tenir compte, dans l'appréciation des résultats, de la gravité initiale de la maladie. Dans le recrutement du Service des Maladies Infectieuses de Dakar, la majorité des cas de méningite purulente se présentent d'emblée avec des signes neurologiques. Dans notre série on compte 67 cas méningo-encéphalitiques sur 100, soit 62 % parmi lesquels 27 formes graves (convulsions répétées, paralysies diverses, coma).

Nous avons classé nos malades selon 4 degrés de gravité clinique initiale :

- 1 - formes méningées pures .
- 2 - formes neurologiques mineures (convulsions ou paralysies isolées, obnubilation, agitation psycho-motrice).
- 3 - formes neurologiques graves (convulsions répétées, subcoma)
- 4 - formes neurologiques gravissimes (coma carus, autres signes)

Le tableau II bis expose la répartition de ces 4 formes cliniques selon le germe et confirme la corrélation que l'on pouvait prévoir entre la gravité clinique initiale, en particulier la gravité des signes neurologiques et la létalité.

Il semble exister une relation inverse entre le délai d'hospitalisation (par rapport au début de la maladie) et la gravité du tableau clinique constaté à l'entrée des malades : Le délai moyen d'hospitalisation est plus long (4,3 jours) pour les formes méningées pures que pour les formes nerveuses graves (2 jours).

TABLEAU IIbis - LETALITE EN FONCTION DU GERME ET DE LA GRAVITE CLINIQUE INITIALE

	formes méningées pures	formes neurologi- ques mineu- res	formes neurologi- ques graves	formes neurolo- giques gra- vissimes	Ensem- ble
Méningocoque	16 (0)	20 (4)	5 (3)	5 (3)	46 (10)
Pneumocoque	5 (1)	7 (4)	6 (4)	2 (2)	20 (11)
<u>Haemophilus</u>	2 (0)	3 (1)	2 (0)	2 (2)	9 (3)
Autres Bacilles Gram (-)	1 (0)	1 (0)	-	-	2 (0)
Bactériologie négative	17 (0)	9 (3)	3 (2)	2 (1)	31 (6)
Ensemble	41 (1)	40 (12)	16 (9)	11 (6)	108 (30)
% répartition	32 %	37 %	15 %	10 %	100
% Décès	2,5 %	30 %	56 %	73 %	

N . B. - Les chiffres qui se trouvent entre parenthèses correspondent au nombre de décès

II - LA LETALITE

La corrélation entre le délai d'hospitalisation et la létalité n'a pas été vérifiée : chez les malades hospitalisés, dans les deux premiers jours on a compté 10 décès sur 33 cas (30%); chez les malades admis entre le 3ème et 4ème jour, on a relevé 10 décès sur 49 (20 %) et chez ceux admis au 5ème jour et au-delà on note 8 décès sur 24 (30 %).

1 - On a enregistré pour : l'ensemble des 30 décès (28 %), 10 décès, (soit le tiers) en moins de 24 heures. Il s'agit-là incontestablement de formes méningo-encéphalitiques suraiguës que l'on peut considérer comme au-dessus de toute ressource thérapeutique. Les germes en cause étaient le méningocoque (6 cas), le pneumocoque (3 cas), Haemophilus (1 cas).

2 - Les 20 décès plus tardifs s'échelonnent entre le 2ème et le 18ème jour, leur délai moyen, après mise en route du traitement, était de 4 jours, avec des variations peu significatives d'un germe à l'autre (tableau III).

Dans 6 cas, le pronostic était très sévère dès l'admission :

Obs. n°12 - I...S... 3 ans 1/2, M, méningocoque, admis dans un coma carus avec paralysie du III droit et signe de Babinski bilatéral. Décès au 2ème jour.

Obs. n°19 - D...B..., 1 an, M, pneumocoque, admis dans un tableau de rigidité de décérébration avec signe de Bakinski bilatéral, convulsions répétées et regard plafonnant. Décès au 5ème jour.

Obs. n°31 - M.... S..., 8 mois, M, pneumocoque, admis dans un tableau de subcoma, signe de Babinski bilatéral, déviation des yeux à gauche, convulsions répétées. Décès le 4ème jour dans un tableau de coma carus.

Obs. n°79 - A...F..., 42 ans, M, fièvre à 40°, T.A. : 19/9, pneumocoque Admis dans un tableau de coma avec hémiplogie gauche et aphasic. Décès au 2ème jour.

Obs. n°85 - M... D... 1 an, M, Haemophilus, admis dans un tableau de rigidité de décérébration, subcoma et convulsions répétées. Décès au 5ème jour.

... / ...

Obs. n°97 - P...M.D..., 20 ans, M, bactériologie négative, admis dans un tableau de coma carus. Décès au 4ème jour.

Dans 5 autres cas, des circonstances aggravantes peuvent être retenues, qui ont peut-être joué un rôle dans l'évolution mortelle :

Obs. n°36 - O...D..., 5 mois, M, pneumocoque. Dénutrition. Décès au 2ème jour.

Obs. n°54 - M...T..., 25 ans, F, méningocoque. Hypertension artérielle à 18/10. Subcoma, tremblements généralisés, délire et hallucination à l'admission. Décès au 5ème jour.

Obs. n°73 - M...N'D..., 55 ans, M, pneumocoque. Diabète sucré. Décès au 4ème jour.

Obs. n°77 - M...D..., 40 ans, M, pneumocoque. Admis dans un tableau de subcoma. Néphropathie associée. (Azotémie à 110 mg/100 ml, Albuminurie à 3 g/litre) OAP au 2ème jour. Décès au 8ème jour dans un tableau de coma carus.

Obs. n°107 - A...D..., 50 ans, F, bactériologie négative. Admise dans un tableau de subcoma et agiration psychomotrice. Hypertension artérielle à 18/9. Décès au 3ème jour.

Dans 2 autres cas mortels, notons l'association à une drépanocytose AS (Obs. n°1) et à une grossesse de 6 mois (obs. n°100).

Le décès le plus tardif est survenu au 18ème jour:

Obs. n°96 - K...G., femme de 50 ans ayant présenté une hémiplégie droite depuis l'âge de 20 ans. Elle a été hospitalisée pour une méningite purulente à bactériologie négative (antibiothérapie antérieure). Le traitement intraveineux puis intramusculaire et oral, a été suivi d'une amélioration clinique et biologique incontestable. Au 11ème jour, la guérison clinique est apparente. Au 18ème jour, décès brutal dans un tableau asphyxique suraigu évoquant un infarctus pulmonaire ou cardiaque. A l'autopsie on constate un oedème aigu pulmonaire et une nécrose myocardique plurifocale (cerveau pratiquement normal).

Ce décès tardif est donc manifestement d'origine cardiaque. La méningite n'était plus en cause. C'est pourquoi nous n'avons pas considéré ce cas comme un échec du traitement.

Au total, l'impression d'échec qui se dégage de ces 20 décès survenus au-delà de 24 heures de traitement, mérite d'être quelque peu nuancée, tout au moins dans certains cas.

III - LES SURVIVANTS

Parmi les survivants nous avons observé :

- 67 guérisons apparemment complètes.
- 11 guérisons avec complications.

1 - Guérisons apparemment complètes

LA GUERISON CLINIQUE selon les critères énoncés plus haut (p.22) a été observée à partir du 3ème jour pour le méningocoque et les cas à bactériologie négative, et à partir du 6ème jour pour le pneumocoque et Haemophilus; de telle sorte que le délai moyen de guérison a été différent selon le germe :

- pour le méningocoque de 6,5 jours,
- pour le pneumocoque de 8,2 jours,
- pour le Haemophilus de 14,8 jours,
- et pour les cas bactériologiquement négatifs de 7,2 jours.

La durée moyenne de guérison pour l'ensemble a été de 7,5 jours après la mise en route du traitement.

Nous rappellerons qu'il nous est impossible d'affirmer la guérison complète, définitive, sans séquelles dans ces cas, dont la plupart n'ont pu être suivis.

LA GUERISON BIOLOGIQUE a été jugée sur les résultats de la cytologie et du dosage d'albumine dans le L.C.R. dans la mesure où ces contrôles ont pu être effectués.

Le délai moyen de la "subnormalisation cytologique" (éléments inférieurs à 50/mm³) a été de 8,8 jours en moyenne pour 52 cas avec des variations entre 3 et 21 jours.

.../...

L'albumine est redescendue au-dessous de 0,30 g/litre entre le 5ème et le 21ème jour, la moyenne ayant été de 10,1 jours pour 42 cas.

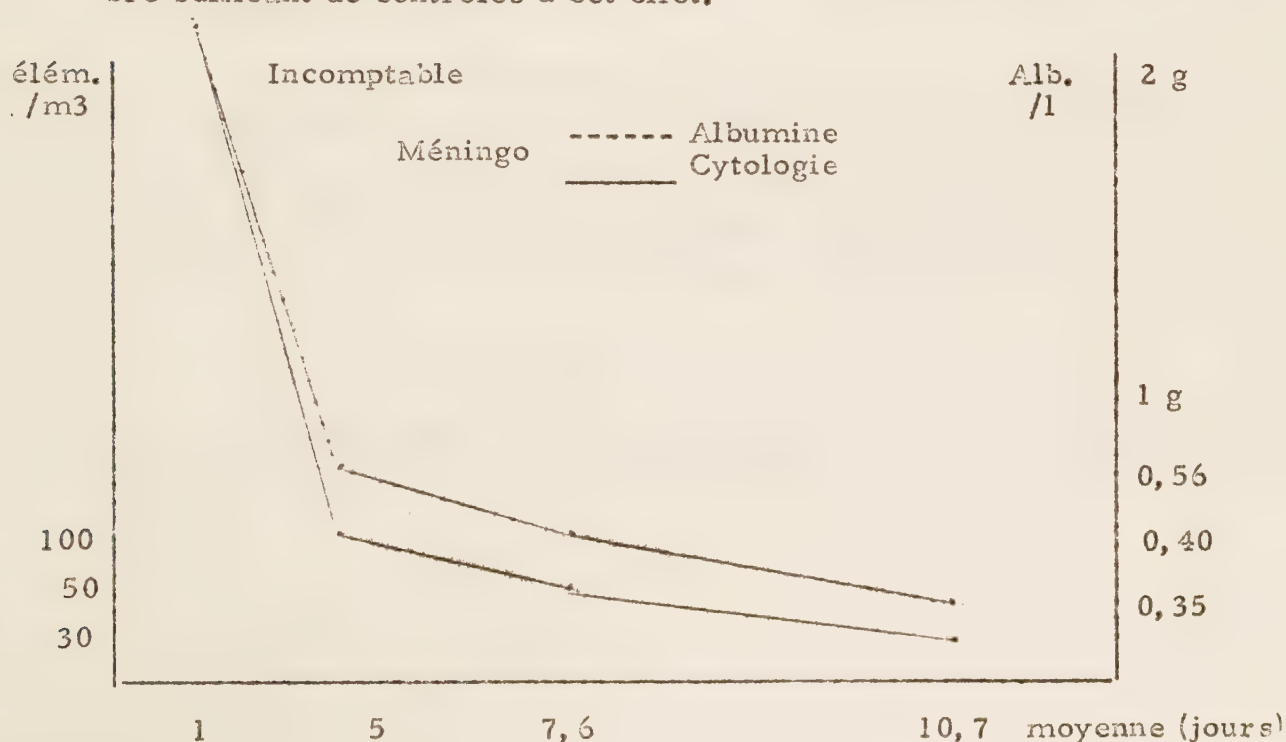
Il est normal de constater que la guérison clinique a précédé la normalisation du L. C. R.

Le Contrôle du L. C. R. effectué du 7ème au 9ème jour du traitement a montré les résultats suivants :

	Nbre de cas	Echecs manifestes	Cytologie él/mm ³			Albumine g/l		
			Nbre cas	Extrêmes	Moyenne	Nbre cas	Extrêmes	Moyenne
Méningocoque	29	2	27	6-225	66	16	0,20-0,80	0,40
Pneumocoque	7	0	7	20-188	62	5	0,10-0,40	0,30
<u>Haemophilus</u>	4	1	3	154-218	190	-	-	-
Bactériologie négative	15	0	15	8-181	79	10	0,20-0,70	0,36

Ces résultats montrent des différences, en fonction du germe, de l'évolution biologique.

La figure 2 ci-dessous montre cette évolution dans le cas du méningocoque seul germe pour lequel nous disposons d'un nombre suffisant de contrôles à cet effet.



Avec le méningocoque on constate deux cas présentant encore des anomalies biologiques importantes à cette date :

Obs. n°50 - N'D...A.F..., F, 7 ans. Echec thérapeutique manifeste avec au 8ème jour, culture positive, 542 éléments/mm³ et 1,20 g d'albumine/litre dans le L.C.R., ayant nécessité un changement de traitement. Guérison sous chloramphénicol et sulfadoxine. Séquelles neurologiques (strabisme).

Obs. n°60 - I....F..., 8 ans, F. Evolution clinique et biologique lentement favorable. Au 8ème jour : 1358 éléments/mm³ et 2,80 g d'albumine/litre dans le L.C.R., culture négative. Au 14ème jour, guérison clinique, le L.C.R. contient 30 éléments et 0,50 d'albumine.

Avec Haemophilus, 1 cas avec persistance du L.C.R. très altéré :

Obs. n°88 - A... D...., 8 mois, M. Rechute du 2ème jour, 1139 éléments/mm³, bactériologie positive à l'examen direct et à la culture. Changement de traitement (Ampicilline, chloramphénicol). Guérison clinique et biologique lente. Au 22ème jour : 15 éléments et 0,30 g. d'albumine dans le L.C.R.

On remarque d'autre part que c'est avec ce germe que la moyenne des éléments du L.C.R. reste la plus élevée.

2 - Les complications neurologiques durables et le problème des séquelles.

Parmi les signes neurologiques qui ont été observés durant l'hospitalisation, le plus grand nombre avait disparu avant la sortie des malades. Nous ne ferons état que de ceux qui ont persisté au terme du séjour hospitalier et au-delà. Ces malades ont été suivis quelque temps après leur sortie de l'hôpital, puis perdus de vue.

Nous avons relevé 3 ordres de faits :

a - des séquelles neurologiques graves et stables ont été observées dans 4 cas :

.../...

Obs. n°13 - C...D.... 10 mois, F, bactériologie négative. Hospitalisée dans un tableau de rigidité de décérébration qui a persisté après la guérison de la méningite. Fonte purulente de l'oeil au 20ème jour.

Obs. n°33 - M...C.... 8 mois, F, pneumocoque. Normalisation du L. C. R. Réchute au 13ème jour avec bactériologie positive à l'examen direct et à la culture. Changement de traitement (triple traitement). Rigidité de décérébration avec épilepsie confirmée par l'EEG. Perdue de vue à partir du 38ème jour.

Obs. n°76 - M...C... 2 ans, F, pneumocoque. Déficit moteur à la marche accompagné d'une parésie unilatérale droite des muscles du cou ont été observés jusqu'au 106ème jour, puis perdue de vue.

Obs. n°100 - A....W..., 3 mois 1/2, M, Salmonella Stanleyville. Pyocéphalie confirmée par ponction ventriculaire; souffrance cérébrale diffuse à l'EEG. Perdu de vue à partir du 35ème jour.

b - Dans 3 autres cas on peut considérer le pronostic lointain comme réservé :

Obs. n°11 - S....G... 10 mois, F, bacille Gram - négatif à l'examen direct, culture négative. Normalisation du L. C. R. dès le 6ème jour. Aggravation clinique secondaire (obnubilation, clonies du membre supérieur droit). Changement de traitement (triple traitement). Persistance d'une parésie du membre supérieur droit avec à l'EEG (3ème, 39ème et 65ème jour) une souffrance temporale gauche qui semblait s'amender lentement.

L'artériographie carotidienne gauche pratiquée le 12ème jour avait éliminé hématome et thrombose : "Hémisphère gauche tendu, absence de vrai processus expansif".

Obs. n°22 : F...D... 7 mois, F, Haemophilus. Hospitalisée dans un tableau de subcoma et de convulsions répétées. Normalisation du L. C. R. à partir du 8ème jour avec persistance de la fièvre. Au 14ème jour 604 éléments/mm³, 1,40 g d'albumine par litre dans le L. C. R. Changement de traitement (Ampicilline, Chloramphénicol). Une souffrance cérébrale à maximum temporal gauche (sans expression clinique majeure) a été décelée par l'EEG au 28ème jour. La malade a été perdue de vue à partir du 30ème jour.

Obs. n°34 - S...B... 19 ans, M, méningocoque. Hospitalisé dans un tableau neurologique grave. A partir du 2ème jour crises convulsives du membre inférieur gauche type Bravais-Jacksonien. (E.E.G.). Normalisation du L. C. R. au 16ème jour. Persistance de l'épilepsie post méningitique. Malade perdu de vue au-delà du 16ème jour.

.../...

c - des troubles neurologiques mineurs ont persisté après guérison dans 3 cas :

Obs. n°50 (p.33) - Méningocoque résistant au traitement antiinfectieux - strabisme résiduel.

Obs. n°69 - M....D...., 40 ans, F, méningocoque. Hospitalisée dans un tableau neurologique mineur. Guérison clinique et biologique à partir du 8ème jour. Persistance d'une hypoacousie jusqu'au 14ème jour. Après la malade a été perdue de vue.

Obs. n°70 - A....D..., 12 ans, M, méningocoque. Guérison à partir du 8ème jour. Persistance d'une hypoacousie jusqu'au 25ème jour. Le malade n'a pas été revu par la suite.

d - Un cas particulier :

Obs. N°90 : M....M'B..., 19 ans, M. Ce malade a présenté une méningite à bactériologie négative secondaire à une exophtalmie avec chémosis, diagnostiquée cellulite orbitaire et considérée comme porte d'entrée. Evolution favorable de la méningite, mais aggravation de l'exophtalmie, compliquée d'une paralysie du droit externe. On évoque une tumeur et on dirige ce malade sur le Service d'Ophtalmologie, où il est encore à l'étude (51ème jour).

Dans ce groupe de 11 cas ayant présenté des complications neurologiques durables on remarquera que 8 étaient des enfants de moins de 10 ans dont 5 avaient moins d'un an.

Selon le sexe, on notera 7 filles pour 4 garçons.

B - INTERPRETATION DES RESULTATS

=====

Cette interprétation figure dans le tableau III.

L'analyse des décès fait mettre à part les 10 décès rapides , en moins de 24 heures, qui concernent des formes gravissimes au-dessus de toute ressource thérapeutique.

Sur les 20 autres cas mortels, seuls 19 peuvent être considérés comme des échecs thérapeutiques manifestes. En effet, dans l'obs.n°96 (p.30) le décès tardif a pu être formellement attribué à un infarctus

.../...

du myocarde, après guérison de la méningite.

Parmi les survivants on note 68 guérisons stables dues à la seule association Sulfaméthoxazole-Triméthoprime (SMZ-TRM), parmi lesquels 6 séquelles. Dans 3 cas, l'amélioration initiale de la méningite a été suivie d'une rechute ayant imposé un changement de traitement, un de ces 3 cas a présenté des séquelles (Obs. n°33).

TABEAU III : INTERPRETATION DES RESULTATS EN FONCTION DU
w GERME

DC : décès, Nbre : nombre, h : heures

	Nbre de cas	Posol-moyen SMZ mg/kg/j (1)	Décès				Survivants (2)			Durée	
			total	Nbre DC < 24 h	Nbre DC > 24 h	délai moyen en jours	total	échec bac-trim (chang. trait.)	rech-te (chang-trait.)	suc-cès Bac-trim	moyen. de trait. Bac-trim
Méningocoque	46	44	10	6	4	3,2	36	1	0	35	10,2
Pneumocoque	20	54	11	3	8	3,2	9	1	1	7	13,0
Haemophilus	9	47	3	1	2	4,5	6	2	2	2	16,6
Bacille Gram (-) Ex. direct posit. cult. 0	1	70	-	-	-	-	1	1	-	-	27,0
Salmonella Stanleyville	1	77	-	-	-	-	1	1	-	-	10,0
Examens bactériol. négatifs	31	46	6	-	6 ⁽³⁾	5,1	25	1	-	24	11,4
Ensemble	108	47	30	10	20	4,0	78	7	3	68	11,6
Pourcentages	(100)	-	27,8	9	18	-	72	6	3	63	-

(1) SMZ = Sulfaméthoxazole (Gantanol)

(2) Les résultats du "Bactrim" sont analysés suivant l'efficacité anti-infectieuse, compte non tenu de l'évolution neurologique (séquelles)

(3) dont 1 D. C. au 18ème jour.

.../...

Dans 7 cas, l'échec thérapeutique a été manifeste et a conduit à abandonner plus ou moins rapidement l'association SMZ-TRM pour une antibiothérapie plus classique (chloramphénicol, ampicilline, triple traitement). 4 cas de séquelles sont à déplorer dans cette série.

Au total, sur 100 cas de méningite purulente traités par l'association SMZ-TRM, on a observé les résultats suivants :

- 10 décès très rapides en moins de 24 heures, ininterprétables.
- 69 succès incontestables sur le plan infectieux, dont 62 guérisons apparemment complètes, 6 séquelles et 1 décès tardif par affection intercurrente.
- 29 échecs manifestes, dont :
 - 19 décès observés au-delà de 24 heures de traitement,
 - 7 échecs d'emblée,
 - 3 rechutes.

En fonction de l'étiologie, cette synthèse est la suivante :

- pour le méningocoque (46 cas) :

- 6 décès immédiats,
- 35 succès,
- 5 échecs dont 4 décès secondaires.

Résultats satisfaisants.

.../...

- pour le pneumocoque (20 cas) :

3 décès immédiats,
7 succès,
10 échecs dont 8 décès secondaires.

Résultats médiocres, mais analogues à ceux que l'on observe avec les autres traitements.

- pour Haemophilus (9 cas) :

1 décès immédiat
2 succès
6 échecs dont 2 décès secondaires et 2 rechutes

Résultats très médiocres.

- pour les 2 cas de bacille Gram-négatif (dont Salmonella Stanleyville) :

2 échecs/

- Enfin pour les 31 cas à bactériologie négative :

24 succès,
7 échecs dont 6 décès secondaires.

Résultats assez bons.

D - ANALYSE INDIVIDUELLE DES 108 OBSERVATIONS

=====

Tableaux :	IV :	Méningocoque
	V :	Pneumocoque
	VI :	<u>Haemophilus</u>
	Vibis :	Bacille Gram - négatif
		<u>Salmonella Stanleyville</u>
	VII	Bactériologie négative

../....

TABLEAU IV (suite)

- 40 -

n°	dos- sier	Age	Sexe	Gravité à l'admis- sion		Traitement				Evo- lution	Durée hospi- talisa- tion	Inter- pr. ré- sult.
						Po- sol. SMZ	Voie et durée (en jours)					
				JM signes neurol	(1)		(2)	(3)	IV			
45	414k	9a	M	3	+++	50	1/2			DC	1/2	?
46	412K	6a	F	4	-	44		4	5	G	9	+
47	410k	6m	F	3	-	34		4	9	G	13	+
48	430k	4,5a	M	3	-	49	4	3		G	7	+
49	462k	7m	F	3	+	39		5	3	G	8	+
50	481k	7a	F	3	+	39		6	3	S	22	-
51	480k	3a	M	10	-	51		6	2	G	8	+
52	487k	10a	F	2	+	40	1/4			DC	1/4	?
53	490k	5a	F	2	-	50		5	8	G	13	+
54	489k	25a	F	4	++	50	3,5			DC	3,5	-
55	500k	11m	M	2	-	40		4	7	G	11	+
56	511k	17a	F	3	-	40		6	2	G	8	+
57	522k	3a	F	3	-	40		5	4	G	9	+
58	536k	8a	F	3	-	44		4	6	G	10	+
59	811k	10m	M	3	-	46		8	3	G	11	+
60	788k	17a	F	7	+	52		5	7	G	12	+
61	808k	6a	M	3	++	50	3	4	4	G	11	+
62	859k	25a	M	1	+	48	5	2	3	G	10	+
63	874k	13a	M	2	+	43	4	3	7	G	14	+
64	875k	11,5m	M	3	-	40		8		G	8	+
65	899k	14a	M	2	+	64		6		DC	6	-
66	897k	20a	M	2	+	37		5	6	G	11	+
67	931k	20a	M	3	+	52		3	4	G	7	+
68	937k	8a	M	2	-	46	4	4	7	G	15	+
69	950k	40a	F	3	+	50	4	3	7	S	14	+
70	964k	12a	M	5	-	40		7	2	5	9	+

TABLEAU V - Pneumocoque

n°	dos- sier	Age	Sexe	Gravité à l'admis- sion		Traitement				Evo- lution	Durée hospi- tali- sation	Inter- pr. ré- sult.
				JM	signes neuro.	Po- sol.	Voie et durée (en jours)					
							SMZ	IV	IM			
				(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)		(8)
9	534i	2,51m	F	3	+	73			12	G	12	+
10	521i	5,51a	M	3	-	43			12	G	12	+
15	631i	4a	M	5	-	50			3,5?	G	15	-
19	541i	1a	M	20(?)	+++	52			5	DC	5	-
31	741i	8m	M	5	++	47			4	DC	4	-
33	663i	8m	F	6	-	50			12	S4	37	-
36	507i	5m	M	3	+	100			2	DC	2	-
39	522i	10a	M	2	++	63			11	G	11	+
43	504i	8m	M	10	+	50			1	DC	1	?
71	418k	3a	M	3	+	42	4		9	G	13	+
72	437k	26a	M	3	++	40	1/4			DC	1/4	?
73	439k	55a	M	?	+	50	3			DC	3	-
74	448k	14m	F	5	+	46	1/8			DC	1/8	?
75	503k	3m	M	2	++	50	1,5.			DC	1,5	-
76	510k	2a	F	4	-	49		6	7	S	13	+
77	527k	40a	M	2	++	48	7			DC	7,5	-
78	771k	6a	F	4	+	48		6	11	G	17	+
79	770k	42a	M	10	+++	52	1,5.			DC	1,5	-
80	794k	4m	M	1	++	46	5	5	4	G	14	+
81	893k	17a	F	3	-	51	1,5.			DC	1,5	-

TABLEAU VI - Haémophilus

n°	dos- sier	Age	Sexe	Gravité à		Traitement				Evo- lution	Durée hospi- tali- sation	Inter- pr. ré- sult
				l'admis- sion	Po- sol.	Voie et durée (en jours)						
						JM	signes neurocl.	SMZ	IV			
				(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)		(8)
6	479i	7m	M	8	+	57			12	G	12	+
82	416k	7m	F	7	++	41	4	4	9	S	30	-
83	463k	6m	M	3	+	52		5		DC	5	-
84	523k	1a	M	3	-	35		7	11	G	30	-
85	535k	1a	M	7	+++	39	4			DC	4	-
86	579k	8m	F	1	+++	45	1/4			DC	1/4	?
87	845k	16m	M	3	++	23		7	11	G	24	-
88	880k	3m	M	3	+	53	9	3,5	4	G	32	-
89	920k	8m	M	5	-	39		8	10	G	18	+

TABLEAU Vibis - Bacille Gram - (11)

Salmonelle (102)

11	581i	10m	F	2	+	43			10	S	21	+
102	501k	3,5 m	M	3		70		14	13	S	34	+

TABLEAU VII - Bactériologie négative

n°	dos- sier	Age	Sexe	Gravité à l'admis- sion		Traitement					Evo- lution	Durée hospi- talisa- tion	Inter- pr. rés- ult.
						Po- sol.	Voie et durée (en jours)			PO			
				JM	signes neuro	SMZ	IV		IM				
1	412i	44a	M	3	+	40				2	DC	2	-
5	585i	6a	F	2	-	50				10	G	10	+
7	524i	2m	M	4	-	80				41/2	G	13	-
8	382i	12a	F	6	-	23				12	G	12	+
13	599i	10m	F	3	+++	80				16	S	16	+
14	410i	8m	M	3	-	50				12	G	12	+
18	576i	6a	M	8	-	50				10	G	10	+
20	592i	5m	F	2	-	61				12	G	12	+
27	738i	8a	F	4	-	50				8	G	8	+
30	704i	11a	M	3	+	27				8	G	8	+
32	672i	10m	M	3	-	45				12	G	12	+
38	459i	2a	M	1	+	50				10	G	10	+
42	503i	15a	M	6	++	50				2	DC	2	-
90	787k	9a	M	7	+	40			12	3	S	15	+
91	793k	22a	M	10	+	43	5		10	2	G	17	+
92	795k	10m	M	3	++	40	3		8	4	G	15	+
93	805k	28a	M	2	-	33			5	11	G	16	+
94	812k	12a	F	2	++	50	7		2	4	G	13	+
95	855k	5m	F	8	-	45			6	2	G	8	+
96	881k	50a	F	?	+	43	5		2	11	DC	18	+
97	882k	20a	M	2	+++	50	4				DC	4	-
98	898k	17a	F	2	+	46			7	2	G	9	+
99	889k	12a	F	4	-	50			4	5	G	9	+
100	936k	24a	F	20?	+	44	2		1/2		DC	21/2	-
101	965k	14a	M	9	-	39			4	6	G	10	+
102	464k	3a	F	2	-	46			7	1	G	8	+
103	502k	4a	F	4	+	43			4	4	G	8	+
104	524k	59a	M	5	-	43			4	4	G	8	+
105	537k	13m	M	4	-	38			6	10	G	16	+
106	534k	30a	F	4	-	34	3		3	9	G	15	+
107	578k	50a	F	2	-	50	2				DC	2	-

E - DUREE D'HOSPITALISATION ET COUT DU TRAITEMENT

Les données correspondantes sont présentées dans le tableau VIII.

1 - Les survivants

La durée moyenne d'hospitalisation a été la plus longue avec Haemophilus (21 jours) et la plus courte avec le méningocoque (10,7 jours). Pour l'ensemble elle a été de 11,6 jours.

La moyenne de la durée d'hospitalisation a été plus élevée avec les sujets âgés de 1 mois à 3 ans et plus faible avec ceux âgés de 3 à 20 ans.

2 - Les décès

Le délai de la mort après mise en route du traitement, qui équivaut à la durée d'hospitalisation, se situe pour la plupart entre 0 et 4 jours. Il a été en moyenne, pour 30 décès, de 2,8 jours.

Nous ne remarquons pas de variations particulières en fonction des tranches d'âge; par contre, celles-ci existent en fonction du germe : le méningocoque tue plus vite que les autres espèces bactériennes (1,8 jours contre 2,5 à 3 jours), en raison de la fréquence plus grande, avec ce germe, des formes méningo-encéphalitiques foudroyantes.

TABLEAU VIII - DUREE DE L'HOSPITALISATION EN FONCTION DU
GERME et DE L'AGE

Surv. : Survivants, DC : décès, N : Nombre de cas, Ex : Extrêmes (en jours), M : moyenne (en jours)

		Méningo- coque		Pneumo- coque		Haemo- philus		Bacille Gram(-)		Salmo- nella Stanley- ville		Bactéri- ologie négative		Ens.	
		Surv	DC	Surv	DC	Surv	DC	Surv	DC	Surv	DC	Surv	DC	Surv	DC
1 à 11 (mois)	N	5	-	3	4	4	2	1	-	1	-	7	-	21	6
	Ex	8	-	12	1	12	0	-	-	-	-	8	-	8	0
		13	-	37	4	32	5	-	-	-	-	16	-	37	4
	M	10,2	-	21	2,1	23	2,5	21	-	34	-	12,7	-	16,6	2,3
1 à 2 (ans)	N	1	1	1	2	2	1	-	-	-	-	2	-	6	4
	Ex	-	-	-	0	24	-	-	-	-	-	10	-	10	0
		-	-	-	5	30	-	-	-	-	-	16	-	30	5
	M	10	0,5	13	2,5	27	-	-	-	-	-	13	-	17,1	2,7
3 à 19 (ans)	N	23	7	5	1	-	-	-	-	-	-	12	1	40	9
	Ex	7	0	11	-	-	-	-	-	-	-	8	-	7	0
		15	6	17	-	-	-	-	-	-	-	15	-	17	6
	M	11	2	13,3	1,5	-	-	-	-	-	-	10	2	11	2
20 ans et plus	N	7	2	-	2	-	-	-	-	-	-	4	5	11	11
	Ex	7	1	-	0	-	-	-	-	-	-	8	2	7	0
		14	3	-	7	-	-	-	-	-	-	17	18	17	18
	M	10,7	2	-	3	-	-	-	-	-	-	14	5,7	12	4
	N	36	10	9	11	6	3	1	-	1	-	25	6	78	30
	Ex	7	0	12	0	12	0	-	-	-	-	8	2(1)	7	0
		15	6	37	7	32	5	-	-	-	-	17	18	37	18
	M	10,7	1,8	16,0	2,5	21,0	3,0	21,0	-	34,0	-	11,6	2,5	11,6	2,3

(1) décès tardif attribué à une affection intercurrente - cas non
 compté dans la moyenne.

3 - Le coût du traitement

Le calcul des dépenses globales d'hospitalisation se fait sur la base du prix de la journée d'hospitalisation, récemment évaluée à 2.000 francs C.F.A. pour le Service des Maladies Infectieuses.

	SURVIVANTS			DECES		
	Nombre de cas	Durée moyenne hospitalis.	coût moyen	Nombre de cas	Durée moyenne hospitalis.	coût moyen
Méningocoque	36	10,7	21.400	10	1,8	3.600
Pneumocoque	9	16	32.000	11	2,5	5.000
<u>Haemophilus</u>	6	21	42.000	3	3,0	6.000
Bacilles Gram (-)	2	27,5	55.000	-	-	-
Bactériologie négative	25	11,6	23.000	6	2,5	5.000
Ensemble	78	11,6	23.000	30	2,8	5.600

Si l'on fait intervenir le prix des antibiotiques, l'association SMZ-TRM entraîne une dépense quotidienne faible (de l'ordre de 200 frs CFA quand il s'agit de comprimés); cette dépense est équivalente à celle correspondant à la moins chère des antibiothérapies de méningites purulentes, l'association chloramphénicol-sulfamides, et inférieure à celle de la triple antibiothérapie classique (pénicilline - chloramphénicol - sulfamides).

Quant au traitement par l'ampicilline, il reste beaucoup trop coûteux pour être utilisable en pratique courante tropicale.

Nous n'avons pu faire d'estimation financière concernant la forme injectable du SMZ-TRM qui n'est pas encore commercialisée.

	Dose quotidienne adultes (1)	Prix unitaire (Hôp) en F. CFA	Dépense quotid. par médicament	Ensemble (F. CFA)
a - SMZ-TRM (Bactrim comprimés)	6	32	192	192
b - Association :				216
- chloramphénicol (g)	12	2,5	30	
- solumédine (g)	6	31	186	
c - Triple traitement :				372
- Pénicilline (millions)	12	13	156	
- Chloramphénicol (comprimés)	12	2,5	30	
- Solumédine (g)	6	31	186	
d - Ampicilline (g)	3	650	5.200	5.200

(1) Posologie adulte

F - LA TOLERANCE

Dans l'ensemble, la tolérance à l'association SMZ-TRM a été satisfaisante et les effets secondaires rares.

1 - Les Manifestations Digestives (nausées, vomissements) ont été constatées lors des prises orales, dans 5 cas, mais ces cas sont difficilement interprétables car la méningite purulente est une maladie émétisante par excellence.

2 - La tolérance hématologique

L'hémogramme n'a été pratiqué que lorsqu'une anémie clinique était constatée.

.../...

a - Les cas d'anémies inférieurs à 3 millions, observés à un moment ou l'autre de l'hospitalisation, se répartissent, en fonction du germe, de la façon suivante :

	Méningo- coque	Pneumo- coque	Haemo- philus	Salmo- nella	Bactério- logie né- gative	Ensem- ble
Nombre de cas étudiés	10	5	2	1	7	33
Anémie infé- rieure à 3 millions	0	1	2	-	2	13

b - Chez les malades contrôlés à 2 reprises, nous avons noté, dans 4 cas, une baisse de plus de 600.000 globules rouges (G.R.)/mm³. Dans un cas, la déglobulisation a presque atteint 2 millions:

Obs. n°29 - S....T..., 11 ans, F, méningocoque. Hémogramme du 4ème jour : 3.920.000 G.R. Au 17ème jour : 2.100.000 G.R. - Guérison.

C'est la seule anémie secondaire importante qui ait été observée. L'enquête étiologique n'a pu être faite.

Nous rappelons que lors d'une étude récente entreprise dans le Service des Maladies Infectieuses de Dakar sur la déficience en G.6.P.D. (AFRICANO, 1bis), on a constaté chez 7 sujets enzymopéniques hospitalisés pour méningite purulente, 6 cas d'anémie inférieure à 3 millions dont 2 anémies secondaires après traitement triple (pénicilline, chloramphénicol, sulfamides). Cependant une étude comparative, systématique, n'a pu mettre en évidence de différence significative entre enzymopéniques et témoins. La responsabilité de certains médicaments, et notamment les sulfamides, n'a pu être démontrée avec exactitude.

Par ailleurs, un cas d'hypocoagulabilité secondaire (Obs. n°42) à été noté au 2ème jour du traitement. Il s'agissait d'épistaxis et de gingivorragie.

3 - Tolérance cutanée

Un cas de prurit passager a été observé au 11ème jour (Obs. n°3). Le traitement a été poursuivi et bien supporté moyennant quelques comprimés de phénergan jusqu'au 13ème jour.

4 - Tolérance locale

Les injections intraveineuses, faites dans la tubulure de perfusion, ont été bien tolérées par la veine. On n'a pas observé plus de phlébites superficielles de perfusion qu'avec d'autres traitements.

Par contre les injections intramusculaires sont souvent douloureuses, redoutées par le malade, et ont quelquefois été suivies par des incidents de résorption : 8 cas d'induration locale persistante et douloureuse, simulant parfois un abcès. Sur 48 malades ayant été traités par la voie I. M., dans l'un de ces cas, une nécrose locale a été observée au point d'injection (cuisse). Cet incident a été suivi d'une perte de substance de 2 cm sur 1, à cicatrisation lente (Obs. n°108).

Au total, la tolérance générale a été satisfaisante, mais par contre la tolérance locale aux injections intramusculaires assez médiocre, comme toutes les inoculations intramusculaires de produits sulfamidés. C'est dire que les injections intramusculaires semblent devoir être réservées aux cas de nécessité, et ne pas être répétées longtemps chez le même malade.

x

x

x

ETUDE BACTERIOLOGIQUE

A - EVOLUTION BACTERIOLOGIQUE DU LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN (L. C. R.)

1 - Sur 27 contrôles bactériologiques du L. C. R. effectués entre le 2ème et 3ème jour, dans 9 cas la bactériologie était encore positive avec :

- 7 examens directs positifs
- 2 cultures positives.

La répartition de ces 9 cas se fait de la façon suivante :

	Nombre de contrôles	Bactériologie (+)		
		Ens.	Ex. dir. (+)	culture (+)
Méningocoque	16	2	2	1
Pneumocoque	6	5	5	5
<u>Haemophilus</u>	4	1	-	1
<u>Salmonella Stanleyville</u>	1	1	-	1
ENSEMBLE	27	9	7	8

On peut en déduire qu'entre le 2ème et 3ème jour, 2 L. C. R. sur 3 étaient stérilisés. Dans l'ensemble c'est le pneumocoque qui a le plus longtemps persisté dans le L. C. R. D'ailleurs sur les 3 contrôles effectués le 4ème jour, c'est le pneumocoque qui a été retrouvé, une fois, à l'examen direct (culture (-)), les 2 autres sont restés négatifs.

.../...

2 - Sur 22 contrôles bactériologiques pratiqués entre le 2ème et 9ème jour, nous avons relevé :

- 1 culture positive (méningocoque, obs. n°50)
- 1 cas avec examen direct et culture positifs (Haemophilus, Obs. n°33)

3 - Sur 3 rechutes étudiées bactériologiquement, dans 2 cas la bactériologie était positive :

- Haemophilus : 1 cas (culture (+)), obs. n°34
- Pneumocoque : 1 cas (examen direct et culture (+)), obs. n°33.

Dans le 3ème cas (Haemophilus isolé initialement), la bactériologie est restée négative. La rechute a été jugée sur la réapparition des signes cliniques et d'une pléiocytose élevée (1169 éléments/mm³).

Finalement, des résistances incontestables au traitement par le SMZ-TRM ont été observées avec les 3 germes principaux, méningocoque, pneumocoque et Haemophilus, sans relation avec les résultats de l'antibiogramme.

B - SENSIBILITE IN VITRO DES SOUCHES

=====

Sur les 76 souches isolées, nous avons pu tester par la méthode des disques :

- 46 souches au SMZ-TRM
- 42 souches à la Sulfadiazine (adiazine)
- 63 souches à la Sulfaméthoxy-pyridazine (Sultirène)
- 46 souches à la Sulfadoxine (Fanasil)

.. / ...

1 - Sensibilité à l'association SMZ-TRM

Le tableau IX expose les résultats de cette sensibilité en fonction du germe et donne la correspondance clinique.

Nous avons observé IN VITRO :

- pour le méningocoque : 20 souches sensibles sur 25 souches testées soit 80 %;
- pour le pneumocoque : 13 souches sensibles sur 13 souches testées soit 100 %;
- pour Haemophilus : 6 souches sensibles sur 8 souches testées, soit 75 %.

Dans l'ensemble, nous avons eu 39 souches sensibles (sup. à 18mm) ou très sensibles (sup. à 25 mm) sur 46 testées, soit une proportion de 85 %, ce qui est satisfaisant, mais n'apporte pas une assurance formelle de succès thérapeutiques.

On remarquera qu'il n'existe aucune corrélation avec les résultats cliniques obtenus. En effet sur 5 résistances in vitro, on observe :

- 2 succès thérapeutiques,
- 1 décès immédiat,
- 1 échec,
- et 1 rechute.

Pour 39 souches diverses sensibles ou très sensibles IN VITRO, nous avons obtenus :

- 22 succès thérapeutiques,
- 2 échecs,
- 2 rechutes avec sensibilités initiales à 25 mm (obs. n°27, Haemophilus) et 30 mm (obs. n°33, pneumocoque) et 13 décès dont 10 au-delà de la 24ème heure.

TABLEAU IX - SENSIBILITE DE 46 SOUCHES A L'ASSOCIATION

SMZ-TRM (méthode des disques) - CORRELATION AVEC
LES RESULTATS CLINIQUES

	Nbre sou- ches tes- tées	Résistance ($\leq$ 12 mm)		Sensibilité intermédiaire (>12 mm, ≤ 18 mm)		Sensibilité satisfaisante (>18 mm)	
		Nbre sou- ches	Résultats cliniques	Nbre sou- ches	Résultats cliniques	Nbre sou- ches	Résultats cliniques
Méningocoque	25	4	2 Succès 1 DC (J0) 1 Echec	1	1 DC (J0)	20	16 Succès 2 DC (J0) 2 DC (1)
Pneumocoque	13	-	-	-	-	13	5 Succès 6 DC (1) 1 Echec 1 Rechute
<u>Haemophilus</u>	8	1	1 Rechute	1	1 Echec	6	1 Succès 1 DC (J0) 2 DC (1) 1 Echec 1 Rechute
Ensemble	46	5	2 Succès 1 DC (J0) 1 Echec 1 Rechute	2	1 DC 1 Echec	39	22 Succès 3 DC (J0) 10 DC (1) 2 Echecs 2 Rechutes
%	100	11		4		85	

DC : décès

J0 : correspond au premier jour d'hospitalisation

(1) décès différés après un jour ou plus de traitement.

N.B. : Aucune corrélation entre les résultats cliniques et les
résultats bactériologiques.

Ces résultats confirment l'infidélité de l'antibiogramme, la méthode des disques, pour juger de l'activité antibactérienne du SMZ-TRM.

D'autre part 8 souches de méningocoque ont été récemment adressées au Docteur VANDEKERKOVE à MARSEILLE (Ecole du Pharo) pour être typées et testées par la méthode de dilution en gélose. Elles appartiennent toutes au groupe sérologique A.

- 7 d'entre elles étaient sensibles à l'association SMZ-TRM.

- Une souche (n°424) était résistante à 1mcg/ml et sensible à 10mcg/ml.
Le malade correspondant a guéri :

Cbs. 69 - I...F... (p.33). le contrôle du 8-me jour montrait 1358 éléments et 2,80 g d'albumine dans le L. C. R. La guérison a été obtenue le 15ème jour (30 éléments/mm³, 0,50 g d'albumine/l).

Les résultats obtenus pour les 8 souches sont les suivants :

		Les souches (N°) : CMI en mg/l							
		420	424	430	444	462	464	466	478
Bactrim	M	1	10	1	1	1	1	1	1
	D	?	?	S	S	S	S	S	S
Adiazine	M	(-) 1	10	(-) 1	(-) 1	(-) 1	(-) 1	(-) 1	(-) 1
	D	?	?	?	?	?	?	?	?
Sultirène	M	(-) 1	50	(-) 1	(-) 1	(-) 1	(-) 1	(-) 1	10
	D	S	S	TS	S	R	R	?	SM
Fanasil	M	(-) 1	100	(-) 1	(-) 1	1	1	(-) 1	10
	D	TS	TS	TS	S	TS	TS	S	S

M : MARSEILLE - méthode de dilution (Dr. VANDEKERKOVE)

D : DAKAR - méthode des disques (Pr. CASTETS)

(-) : inférieur, S : Sensible, TS : très sensible

SM : sensibilité moyenne, R : résistance

? : n'a pas été testée

.../...

L'évolution clinique a été favorable chez les 8 malades correspondants, on a seulement noté une guérison relativement lente pour le malade n°68 (souche 424 partiellement résistante) et pour le malade correspondant à la souche 478 (sensibilité faible aux sulfamides).

2-Sensibilité aux sulfamides

Trois sulfamides ont été étudiés par la méthode des disques, dans les mêmes conditions que le SMZ-TRM : sulfadiazine (adiazine), sulfaméthoxypyridazine (sultirène), sulfadoxine (fanasil).

Les critères de sensibilité ont été, selon le diamètre d'inhibition, les suivants :

- inférieur ou égal à 15 mm : sensibilité faible
- 16 à 25 mm : sensibilité moyenne
- 26 mm et plus : sensibilité forte.

Le Tableau X expose, en détail, la sensibilité de nos souches aux 3 sulfamides testés.

Il apparaît dans ce tableau que les résultats sont assez discordants d'un sulfamide à l'autre.

Dans l'ensemble, la sulfadoxine a paru plus constamment active (94 %) que la sulfaméthoxypyridazine (75 %) et que la sulfadiazine (54 %).

En fait la sensibilité aux sulfamides est considérée en principe comme un phénomène global vis-à-vis d'une souche donnée, et les discordances de l'antibiogramme relèvent surtout de la méthode employée. C'est pourquoi CHABBERT (Y.A.) conseille de juger la sensibilité d'une souche aux sulfamides d'après l'ensemble des réponses observées.

Le tableau suivant permet d'apprécier cette sensibilité globale pour 28 souches testées aux 3 sulfamides.

.../...

TABLEAU X - SENSIBILITE DES SOUCHES A 3 SULFAMIDES (1)
 =====
 (méthode des disques)

		Nbre souches testées	Sensibilité faible ou nulle (2)		Sensibilité satisfaisante			
			cas	%	GM ⁽³⁾	T.S. ⁽⁴⁾	Total	%
Méningocoque	A	21	0	30	2	13	15	70
	S	28	4	14	8	15	24	86
	F	19	2	10	4	13	17	90
Pneumocoque	A	10	9	90	-	1	1	10
	S	11	5	45	6	-	6	55
	F	9	0	-	4	5	9	100
<u>Haemophilus</u>	A	6	2	33	3	1	4	67
	S	8	3	37	2	3	5	63
	F	8	0	-	2	6	8	100
Ensemble	A	37	17	46	5	15	20	54
	S	47	12	25	16	19	35	75
	F	36	2	6	10	24	34	94

(1) : Adiazine (A), Sultirène (S), Fanasil (F)

(2) : inférieur ou égal à 15 mm

(3) : Sensibilité moyenne (sup. à 15 mm, inf. à 25mm)

(4) : Très sensible (sup. à 25 mm)

	Nbre souches testées aux 3 sulf.	SENSIBILITE A:			
		Aucun sulfamide	1 sulfamide	2 sulfamides	3 sulfamides
Méningocoque	14	1	2	2	9
Pneumocoque	7	0	2	5	0
<u>Haemophilus</u>	7	0	3	0	4
Ensemble	28	1	7	7	13

.../....

Si l'on considère qu'une souche est sensible aux sulfamides lorsque 2 sulfamides au moins sur les 3 testés se sont montrés actifs, on note que 71 % des souches, en général, paraissent sensibles (20 souches sur 28). Ce taux de sensibilité est équivalent à la moyenne des pourcentages exposés dans le tableau X où chacun des sulfamides est considéré séparément.

En fonction du germe, la proportion des souches sensibles à 2 sulfamides sur 3 a été de :

- 11 sur 14 pour le méningocoque,
- 5 sur 7 pour le pneumocoque,
- et 4 sur 7 pour Haemophilus

A titre indicatif, nous donnerons les résultats d'une étude faite en 1970 par le Dr. VANDEKERKOVE (Marseille) sur 22 souches de méningocoque isolées dans le L.C.R. au Service des Maladies Infectieuses de DAKAR.

CMI (mg/l)	ADIAZINE	SULTIRENE	FANASIL
inf. à 1 (S)	11	12	2
1	1	1	-
10	8	6	10
50	1	2	4
100	-	-	5
200	-	-	-
sup. à 200 (R)	1	1	1

3 - Sensibilité comparée du SMZ-TRM et aux 3 sulfamides

Dans le tableau XI figurent les différentes données et leurs correspondances cliniques.

.../...

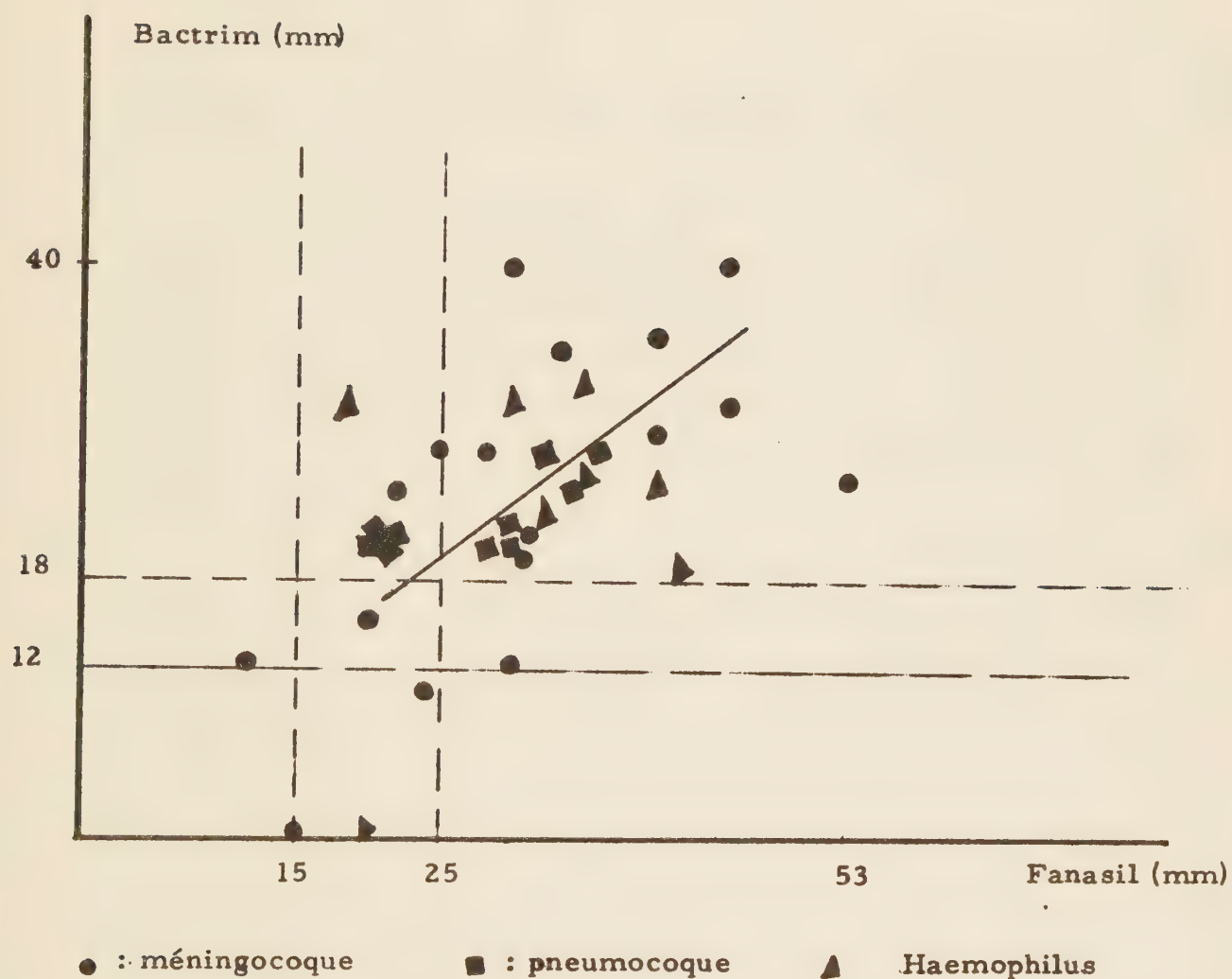
TABLEAU XI - CORRESPONDANCE ENTRE LA SENSIBILITE A 3
SULFAMIDES (Adiazine, Sultirène, Fanasil) TESTES
ISOLEMENT ET LA SENSIBILITE AU SMZ-TRM (métho-
de des disques) - CORRELATION AVEC LES RESULTATS
CLINIQUES

	Nombre souches testées	SENSIBILITE AUX SULFAMIDES					
		Insuffisante (1)			Satisfaisante (2)		
		Nbre souches	SMZ - ≤ 18mm	TRM > 18mm	Nbre souches	SMZ - ≤ 18mm	TRM > 18mm
Méningocoque	23	4	3	1	19	2	17
Pneumocoque	9	5	-	5	4	-	4
<u>Haemophilus</u>	7	2	2	-	5	-	5
Ensemble	39	11	5	6	28	2	26

(1) Résistance à 2 sulfamides ou plus.
 (inf. ou égal à 15 mm)

(2) Sensibilité à 2 sulfamides ou plus
 (supérieur à 15 mm)

Fig. 3 - Correspondance entre la sensibilité au Fanasil et la sensibilité au SMZ-TRM sur 35 souches (méthode des disques)



Une corrélation semble s'établir, in vitro, entre la sensibilité des différentes espèces bactériennes aux 3 sulfamides d'une part et à la SMZ-TRM d'autre part, exception faite de 5 souches de pneumocoque. En effet ces 5 souches ont présenté une sensibilité insuffisante aux 3 sulfamides avec une sensibilité nette au SMZ-TRM, probablement par effet synergique.

L'on a comparé l'activité *in vitro* (méthode des disques) de la sulfadoxine et du SMZ-TRM sur 35 souches (fig. 3).

Les 20 souches apparemment résistantes au Fanasil (inférieur ou égal à 15mm) sont résistantes au SMZ-TRM (inférieur ou égal à 12mm). Les 10 souches à sensibilité moyenne vis-à-vis du Fanasil se comportent de façon très variable vis-à-vis du "Bactrim" (2 résistances). Les 23 souches très sensibles au Fanasil sont toutes sensibles au "Bactrim" (2 sensibilités intermédiaires, 21 sensibilités indiscutables).

Dans l'ensemble les corrélations sont satisfaisantes, mais la synergie qui devrait en principe donner au SMZ-TRM une supériorité sur la sulfadoxine n'apparaît pas nettement dans cette étude comparative.

x

x

x

DISCUSSION

A - LA SENSIBILITE DES GERMES

Dans le traitement des méningites purulentes, le problème est d'apporter l'antibiotique au contact du germe, c'est-à-dire dans les espaces arachnoidiens, à un taux supérieur ou égal à la C.M.I. de ce germe vis-à-vis de l'antibiotique utilisé.

Rappelons que les taux sanguins maxima obtenus avec les doses usuelles de l'association sont de 2 à 3 mcg/ml pour la Triméthoprime et de 50 mcg/ml au moins pour le Sulfaméthoxazole (PECHERE, 86). En tenant compte de la diffusion à travers la barrière méningée de chacun de ces deux produits, on ne peut obtenir dans le L. C. R. que des concentrations maxima de 1 à 2 mcg/ml de TRM et de 10 à 25 mcg/ml de SMZ. On pourrait en déduire qu'un effet antibactérien est certain vis-à-vis des germes pour lesquels la C.M.I. (de l'association SMZ + TRM) est inférieure ou égale à 10 mcg/ml.

En fait, il est possible que ce seuil d'efficacité théorique n'apporte pas une sécurité suffisante. En effet, PECHERE (86) constate que dans les infections urinaires, "l'association SMZ +TRM fait la preuve constante de son activité lorsque la CMI du germe pathogène est inférieure ou égale à 2 mcg/ml; la médication échoue toujours pour des CMI supérieures ou égales à 32 mcg/ml; entre ces 2 valeurs, succès et échecs se mêlent".

Dans les méningites purulentes, compte-tenu d'une diffusion de l'ordre de 50 % dans le L. C. R., il serait plus prudent de s'en tenir à une CMI maximale de 1 mcg/ml pour avoir une garantie d'activité thérapeutique.

Et cette garantie doit être totale dans une infection aussi grave que la méningite purulente.

.../..

Le problème est de savoir si toutes les souches des trois principaux germes responsables des méningites répondent à cette exigence (CMI $\leq$ 1 mcg/ml). Nous verrons plus loin que ce n'est pas le cas, tout au moins pour le méningocoque, seul germe qui dans notre travail a été l'objet d'une étude quantitative (pour une souche sur les 8 testées à Marseille, la CMI était comprise entre 1 et 10 mcg/ml. Pour les 7 autres, la CMI était de 1 mcg/ml).

Le pneumocoque s'est montré dans notre étude régulièrement sensible in vitro; d'ailleurs c'est pour ce germe que DARELL, GARROD et coll. (30) ont obtenu la potentialisation la plus marquée parmi les germes responsables des méningites purulentes. Les nombreux échecs observés tiennent à la gravité habituelle de l'infection due à ce germe.

Pour Haemophilus influenzae, germe en principe très sensible à la Triméthoprine (0,03 à 0,25 mcg/ml) et plus ou moins sensible aux sulfamides, l'activité de l'association - si l'on en juge par nos résultats - est déjà beaucoup moins sûre. Sur 8 souches testées on ne note que 6 souches à sensibilité satisfaisante IN VITRO. L'évolution bactériologique et clinique de nos 9 cas a été encore plus mauvaise que ne le laissaient prévoir les antibiogrammes.

De son côté HUGUES (51), fait état de 2 souches résistantes sur 8 testées par la méthode des disques. La résistance a été, dans ces 2 cas, confirmée par l'évolution clinique.

Le germe qui nous préoccupe le plus dans cette étude africaine est le méningocoque, agent de la M.C.S. épidémique, partiellement résistant aux sulfamides. Il s'avère qu'il n'est pas régulièrement sensible à l'association SMZ-TRM : sur 25 souches testées nous n'en avons trouvé que 20 suffisamment sensibles. Sur les 4 souches nettement résistantes, une a correspondu à un cas manifeste de résistance clinique; Le germe était retrouvé par culture 7 jours après la mise en route du traitement.

.../...

En réalité très peu d'études, sur le comportement du méningocoque vis-à-vis du "Bactrim", ont été faites. On a remarqué dans l'analyse de DARELL, GARROD et coll. (30) que la C.M.I. de la TRM seule est particulièrement élevée (2 à 32 mcg/ml).

Ces constatations sont d'autant plus décevantes qu'il paraît nécessaire actuellement, en raison de l'apparition de résistances, de relayer les sulfamides dans le traitement de la méningite purulente à méningocoque. En effet, LEFEVRE et coll. (71) ont trouvé, sur 29 souches en provenance du Tchad, 72 % de résistance à l'adiazine (10 mg/l), 64 % pour le sultirène et 20 % pour le fanasil (50 mg/l) par la méthode de dilution sur milieu de MUELLER-HINTON.

Le même auteur (72), sur 321 souches isolées du L.C.R. lors de l'épidémie marocaine de 1966-67, a trouvé 91,6 % de résistance pour l'adiazine, 74,1 % pour le sultirène et 3,5 % pour le fanasil, dans les mêmes conditions.

Cette résistance inquiétante est un phénomène récent, observé aussi bien aux USA (69, 104) qu'en Afrique depuis 1963.

L'apport que nous attendions de l'association SMZ-TRM n'est pas entièrement satisfaisant, d'après nos résultats.

Par contre, il est opportun de rappeler à titre d'exemple que le chloramphénicol reste jusqu'à présent toujours actif sur le méningocoque : sur 57 souches étudiées à Dakar, dans le Service des Maladies Infectieuses de 1966 à 1969 (Fr. LAFAIX), on a noté :

- 54 souches sensibles,
- 3 souches à sensibilité intermédiaire
- 0 résistance.

La présente étude ne nous permet pas d'émettre d'opinion sur le degré de sensibilité des germes rares, tels que salmonelles, autres entérobactéries, streptocoque... etc.

.../...

B - L'ACTIVITE THERAPEUTIQUE

=====

1 - Comparaison avec d'autres expérimentations de l'association SMZ-TRM

Très peu d'essais du SMZ-TRM dans les méningites purulentes ont été publiés à ce jour.

On ne pourra mentionner que quelques publications :

- Le cas de méningite purulente néonatale à Escherichia coli de MORZARIA et coll. (80), résistant à l'ampicilline, aux sulfamides et à la streptomycine, guérison complète sous "Bactrim".
- Le cas de KILCHSPERGER : méningite à méningocoque, guérie (59).
- La série de RAYBAUD (Marseille; expertise de 1969 - 94bis) :

	Nombre cas	Résultats	
		bons	nuls
Méningocoque	9	8	1
Pneumocoque	7	4	3
Streptocoque	1	-	1
Bactériologie (-)	8	5	3
Ensemble	25	17 (68%)	8

La médiocrité de ces résultats cliniques pour une série européenne, s'expliquerait par la gravité particulière des cas.

2 - Comparaison avec les autres traitements antibiotiques dans le Service des Maladies Infectieuses de DAKAR.

Cette comparaison est fondamentale pour juger objectivement de l'activité du SMZ-TRM. Elle a été possible dans le Service des Maladies Infectieuses de Dakar, où la méningite purulente est très fréquente, et où elle a été l'objet de plusieurs schémas thérapeutiques

.../...

appliqués de façon indiscriminée dans une période donnée. Les conditions générales d'hospitalisation et de traitement n'ont pratiquement pas changé dans ce service depuis 6 ans.

Notre comparaison portera essentiellement sur la létalité; en effet, le taux de séquelles avancé est assez aléatoire, et toujours inférieur à la réalité.

a - La comparaison d'ensemble, indépendamment du germe et de l'âge, a pu être faite avec deux groupes témoins :

- l'un traité par la triple association pénicilline - chloramphénicol - sulfamides (606 cas);

- l'autre traité par l'ampicilline par voie générale et un aminoside (framycitine ou kanamycine) en injection intra-rachidienne (IR) :

112 cas.

Le tableau XII montre l'absence de différence significative entre les taux de létalité et de séquelles.

Ceci permet déjà de dire que l'association SMZ-TRM tient une place honorable parmi les différents traitements de la méningite purulente.

b - La comparaison en fonction de l'âge a pu être faite avec le traitement ampicilline associée à un aminoside par voie IR (tableau XIII). Là encore nous ne trouvons pas de différence significative. On peut seulement remarquer que la létalité des malades âgés de 3 ans et plus a été un peu plus élevée avec le "Bactrim" qu'avec l'ampicilline. Cette tranche d'âge a été relativement plus nombreuse dans le premier groupe thérapeutique.

.... /

TABLEAU XII - RESULTATS COMPARÉS DE 3 TYPES DE TRAITEMENT :

- "Bactrim"

- Triple traitement

- Ampicilline + Aminosides IR

	Total des cas	Guérisons	Séquelles	Décès
"Bactrim"	108	67	11	30
%	100	62	10	28
Triple traitement	606	324	48	234
%	100	53,5	8(1)	38,5
Ampicilline + Aminosides IR	112	70	13	29
%	100	62,5	11,5	26
Statistiques 64 mois (2)	1.052	544	96	412
%	100	51,8	9,1(1)	39,1

(1) : surveillance moins rigoureuse

(2) : Janvier 1966 - Avril 1970 quel que soit le type de traitement.

IR : en Intrarachidien

c - La comparaison en fonction du germe est la plus intéressante (fig.4)

Dans les méningites à méningocoque, la comparaison est favorable à l'ampicilline, défavorable au "Bactrim" avec lequel la létalité est la plus forte, mais les différences ne sont pas suffisamment significatives. Remarquons que 14 cas traités par le seul chloramphénicol ont évolué de façon satisfaisante.

Dans les méningites à pneumocoque par contre le "Bactrim" a eu une activité thérapeutique analogue à celle du triple traitement mais inférieure à celle de l'ampicilline. Là encore ces différences ne sont pas statistiquement démonstratives.

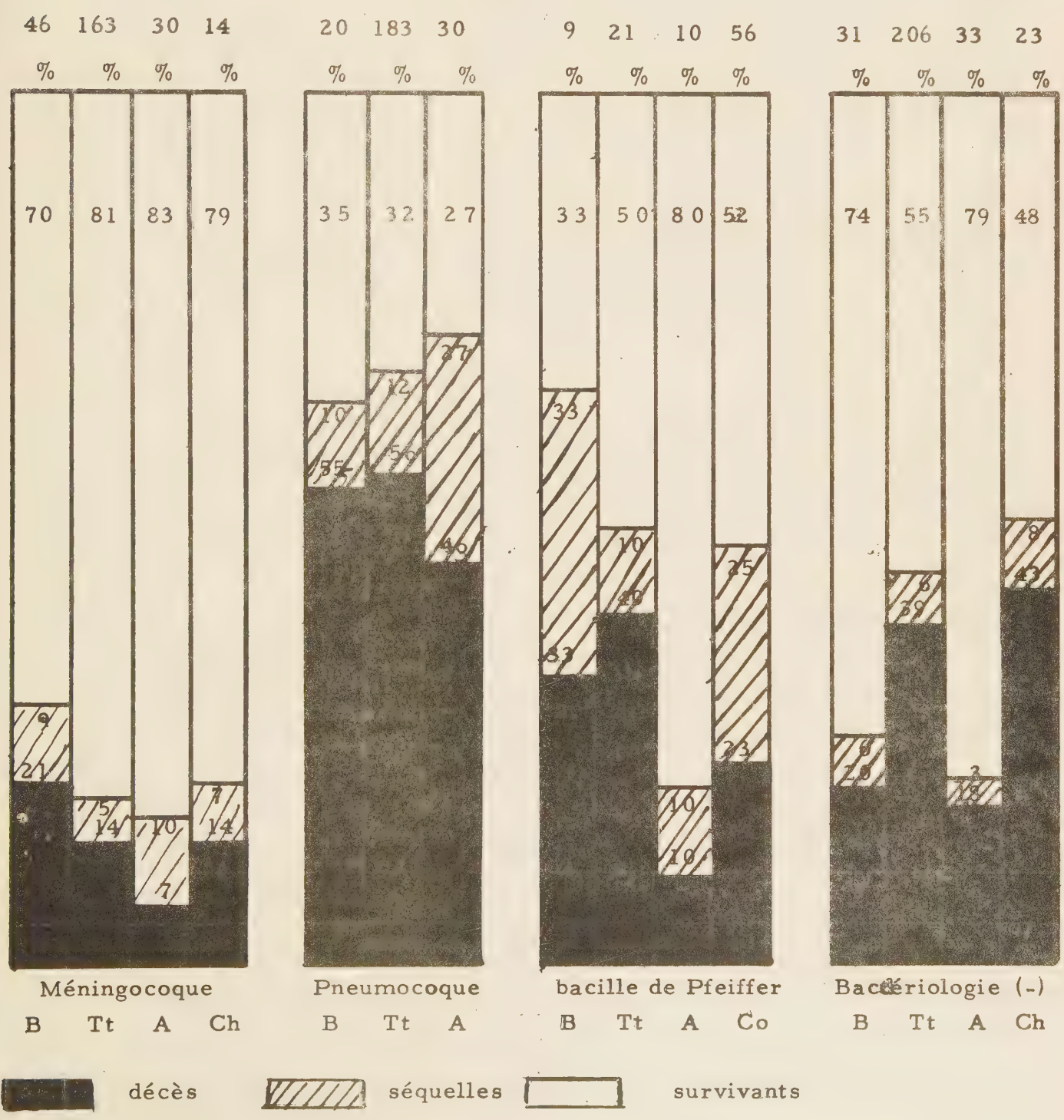
Dans les méningites à Haemophilus, si l'on met de côté le groupe thérapeutique qui a reçu un traitement mal adapté au germe (triple antibiothérapie), les résultats du SMZ-TRM s'avèrent les moins bons par rapport au groupe témoin traité par la colistine (en association avec chloramphénicol et sulfamides) et surtout par rapport aux malades traités par l'ampicilline. Et encore cette comparaison ne fait pas état des échecs et des rechutes observés chez les survivants, nombreux avec le SMZ-TRM (4 cas sur 9) et plus rares avec les autres traitements : avec l'ampicilline aucune rechute sur 10 cas traités, avec la colistine il n'en a été observé aucune sur 56 cas. Certes Haemophilus est un germe connu pour sa tendance aux rechutes même avec les traitements les mieux adaptés (6, 26, 45, 98). C'est ce qui a poussé YOUNG (116) à attribuer ce phénomène à la possibilité de séquestration de ce germe.

En ce qui concerne les autres bacilles Gram-négatifs responsables de méningite purulente, nous ne pouvons émettre d'opinion sur nos 2 cas (1 cas de Salmonella Stanleyville, 1 cas de bacille Gram-négatif n'ayant pas poussé à la culture). Rappelons seulement que l'activité du "Bactrim" paraît généralement bonne dans les infections non méningées à bacilles Gram-négatifs, à l'exception des Pseudomonas. C'est ainsi que la fièvre typhoïde (61) et les infections urinaires (66, 96) paraissent électivement sensibles au "Bactrim". Mais ceci ne permet naturellement pas de présumer l'activité de l'association

Fig. 4

Comparaison des résultats obtenus avec les différents types de traitement en fonction du germe

B : Bactrim, Tt : triple traitement A : Ampicilline, Co : Colitisme, Ch: Chloramphénicol



SMZ-TRM dans les méningites purulentes dues à cette catégorie de germes, et notamment les entérobactéries.

Dans les méningites à bactériologie négative, groupe très hétérogène comprenant probablement une majorité de méningites à méningocoque (57), les résultats sont satisfaisants mais la comparaison est aléatoire. En effet, la proportion du méningocoque semble varier d'un groupe à l'autre et d'une période à l'autre. En outre il s'agit souvent de malades ayant reçu une antibiothérapie avant l'admission; dans notre série cela s'était vérifié dans un tiers des cas. Le pronostic est généralement favorable.

3 - L'EVOLUTION ACTUELLE des méningites purulentes traitées, en fonction du contexte socio-géographique.

Le problème des méningites purulentes se pose de façon très différente :

- dans les pays sous-développés, qui disposent d'une infrastructure hospitalière insuffisante, de moyens thérapeutiques très limités, la méningite purulente est fréquente et les malades consultent tard. C'est dire que la létalité y reste élevée.

- dans les pays riches qui mettent tout en oeuvre, compte non tenu, la plupart du temps, des incidences financières, il n'y a rien d'étonnant à constater la qualité des résultats obtenus. D'ailleurs la méningite purulente est beaucoup moins fréquente dans ces pays et les malades sont traités tôt.

Les résultats obtenus sont généralement en rapport avec le germe en cause.

a - Répartition des germes

Aux U.S.A., le bacille de Pfeiffer se rencontre avec la même fréquence que le pneumocoque sinon plus (4, 32, 36, 102, 76). Le méningocoque est, par contre, moins fréquent en dehors des épidémies.

En France, les mêmes constatation sont à peu près retenues. Cependant ces derniers temps le méningocoque semble être le germe le plus fréquemment rencontré. D'après DEBRE et MOZZICONACCI (32), le bacille de Pfeiffer représente 20 % des méningites purulentes, statistiques portant sur 6 années.

Dans ces pays, les méningites purulentes du nouveau-né revêtent actuellement une certaine importance. COUTEL et coll. (28) font remarquer que les entérobactéries occupent une place de choix; de même CHEVRIE et coll. (27). Les conséquences sont des plus lourdes surtout parmi les prématurés.

KALBERMATTEN et PIOLINO (57) soulèvent le problème des germes rares, inhabituels, dont certains tendent à perdre ce caractère se greffant habituellement sur des terrains débiles (listeria, moraxella....).

En Afrique, continent particulièrement touché par les épidémies, la première place revient au méningocoque qui se voit avec une certaine fréquence même en dehors de ces périodes. Ainsi dans la statistique du Service des Maladies Infectieuses rassemblant le recrutement de 64 mois (1965-70), à DAKAR où l'on n'observe pas de méningite cérébrospinale épidémique, nous relevons (111bis) :

- méningocoque :	24, 4 %
- pneumocoque :	25, 5 %
- bacille de Pfeiffer :	9, 3 %
- autres germes	10, 1 %
- Bactériologie (-) :	30, 1 %

Dans cette statistique, la fréquence du méningocoque et du pneumocoque est équivalente.

Dans notre série plus récente de 108 malades, la proportion des cas dus au méningocoque a été près de deux fois plus élevée (42 %).

D'autres statistiques africaines font état des pourcentages suivants :

Auteur	lieu	Années	Nbre cas	Méningo.	Pneumo.	Haemo.	Bactério (-)
FOURRIER...	Algérie	1956-1960	354	52	15,2	7,3	22
KABBAGE...	Maroc	1960-1966	501	40,8	19,7	15,6	18,5
PIRAME....	Hte Volta	1964-1968	562	?	22	?	?
PENE.....	C.Ivoire	1966-1968	96	32	13	1	44

A l'inverse, dans une statistique Dakaroise ancienne (1956) et limitée à 202 enfants âgés de moins de 3 ans, SENEAL (103) rapporte la répartition suivante : bacille de Pfeiffer : 39 %, pneumocoque : 19 %, méningocoque : 13 %, bactériologie négative : 24%.

Les méningites purulentes à bactériologie négative occupent aussi une place importante. A Dakar la proportion de ces cas est d'environ 30 %.

b - Les résultats cliniques

- Dans les pays riches, les taux de mortalité sont généralement faibles. A titre d'exemple, nous donnerons quelques statistiques américaines :

	Méningocoque		Pneumo		Haemophilus		Bactério(-)	
	cas	%DC	cas	%DC	cas	%DC	cas	% DC
Barett et coll. 1966	16	7	36	5	104	9,6	59	2
Eigler et coll. 1961	38	7	37	10,9	48	10,9	57	12
Mathies et coll. 1963	133	7	83	25	173	8	64	9

Ces résultats ont été obtenus soit avec un traitement classique, soit avec l'ampicilline.

- En Afrique, la létalité est nettement plus élevée. Une distinction, cependant, est à faire selon les différents types de traitement.

+ Les sulfamides-retard, en injection unique, ont été utilisés en zone rurale dans les épidémies de méningite cérébrospinale à tout âge :

- Avec le SULTIRENE, on a observé :

. sur 40 cas de méningite à méningocoque traités, 10 % de décès (Haute-Volta, 1962, PIRAME : 91);

. sur 46 cas de méningocoque traités, 15 % de décès (Côte d'Ivoire, 1962, BIOT : 15);

. sur 91 cas de M. C. S. traités au Niger : 7,7 % de décès (LAPEYSSONNIE, 1962 : 65).

- Avec le FANASIL on a signalé en Haute-Volta (PIRAME, 1962 : 91) sur 23 méningites à méningocoque) 17 % de décès.

+ Le Fanasil en association avec le chloramphénicol :

Sur 2222 cas de M. C. S. de l'épidémie marocaine (FAUCCI 41), on a noté-7,7 % de décès pour les cas de méningocoque,

- 45,4 % de décès pour les cas de pneumocoque (5 cas/11)

+ Le traitement classique :

- Sur 98 cas de méningocoque traités en Haute-Volta (91) en 1962 on a observé 21 % de décès.

- En Haute-Volta en 1962 (92) sur 126 méningites à pneumocoque : 60 % de décès.

- Au Maroc entre 1960 et 1966 sur 501 cas de méningites purulentes on a relevé :

.../...

9,8 % de décès pour le méningocoque,
43,3 % de décès pour le pneumocoque,
33,3 % de décès pour Haemophilus

En Algérie, sur 354 cas de M. C. S (43), on a signalé :

13 % de décès pour le méningocoque,
51,3 % de décès pour le pneumocoque.

En Côte d'Ivoire, PENE et BOURGEADE (89) sur 31 cas de pneumocoque observent 45 % de décès.

Ainsi, par rapport aux pays riches, la létalité en Afrique est approximativement deux fois plus élevée et se situe :

- pour le méningocoque entre 7 à 21 %
- pour le pneumocoque entre 43 à 55 %
- pour Haemophilus aux environs de 30 %

Il est important de rappeler que les variations peuvent être grandes selon l'âge et la gravité.

Nous sommes arrivés à une constatation apparemment paradoxale, relatée déjà par THIODET en 1959 (111), PIRAME (91) en 1962 et surtout PENE (89) en 1970 : La plupart des décès se voient parmi les malades hospitalisés tôt par rapport au début de la maladie. Nous pensons que la plupart des cas mortels correspondent à des formes méningoencéphalitiques d'emblée qui se présentent rapidement à l'hôpital. Par contre, en cas d'évolution subaiguë, la consultation se fait souvent plus tard.

Les SEQUELLES varient également dans des proportions importantes selon la vigilance des auteurs et surtout les conditions socio-économiques :

- . BARRETT (7) observe 16 séquelles sur 131 cas (U.S.A.)
- . DODGE et SCHWARTZ (34) : 13 séquelles sur 147 cas (U.S.A.).

Les séquelles sont généralement observées avec le pneumocoque et le bacille de Pfeiffer. C'est le cas dans notre série.

C - PLACE DE L'ASSOCIATION SMZ-TRM DANS LE TRAITEMENT INDIS-
===== CRIMINE DES MENINGITES PURULENTES EN AFRIQUE. =====

L'idée d'une association antibactérienne, synergique à bonne diffusion méningée dans le traitement des méningites purulentes, nous paraît séduisante.

Jusqu'à présent, la thérapeutique la plus accessible en Afrique dans les méningites purulentes a été la sulfamidothérapie. Mais son efficacité n'est plus sûre à présent. C'est pourquoi on souhaiterait disposer d'un traitement tout aussi accessible et plus sûr.

Les conditions requises pour qu'un tel traitement soit retenu sont les suivantes :

- 1 - Une activité antibactérienne supérieure à celle des sulfamides
sur le méningocoque, germe n°1 en Afrique, responsable des épidémies de M. C. S,
sur les autres germes (pneumocoque et bacille de Pfeiffer), de façon à permettre un traitement indiscriminé lorsqu'on ne dispose pas de données bactériologiques, éventualité la plus fréquente.
- 2 - Une tolérance satisfaisante, sur les plans général et local.
- 3 - Une administration facile, réalisable dans les conditions de traitement les plus rustiques.
- 4 - Un prix de revient abordable.

Les résultats de notre étude nous apportent, pour l'association SMZ-TRM, quelques éléments de réponse à ces questions :

1 - Activité antibactérienne

a/- vis-à-vis du méningocoque, l'efficacité thérapeutique nous a paru légèrement inférieure à celle d'autres traitements plus ou moins complexes (mais la comparaison n'a pas été faite avec les sulfamides seuls).

IN VITRO, une résistance a été notée avec la méthode des disques dans 4 cas sur 25. Sur 8 souches testées par la méthode de dilution, plus sûre, une souche présentait une sensibilité médiocre.

b/ vis-à-vis des autres germes :

- Le pneumocoque s'est montré très sensible in vitro, mais la mortalité reste, pour ce germe, aussi lourde qu'avec les autres traitements.
- Le bacille de Pfeiffer présente une sensibilité très irrégulière, et les résultats cliniques ont été très médiocres.

Il reste néanmoins possible que le "Bactrim" ait des résultats supérieurs à ceux de la sulfamithérapie simplifiée (sulfamide-retard en injection unique) telle qu'elle est souvent utilisée en zone rurale africaine - ceci reste encore à démontrer.

En ce qui concerne le risque de résistance acquise, il est atténué en principe dans le cas d'une association synergique. Autre fait rassurant : l'absence de résistance croisée entre SMZ et TRM (REISBERG, 95).

2 - Tolérance

La tolérance digestive (forme orale) est satisfaisante, la tolérance hématologique paraît bonne mais reste à vérifier.

Cependant la forme orale n'est pas toujours utilisable dans les méningites, et n'apporte pas de sécurité suffisante (vomissements). Une forme injectable est indispensable. L'administration I. V. est bien supportée, mais elle est loin d'être toujours applicable en Afrique. Les injections I. M. ne paraissent pas très bien tolérées (douleur locale, mauvaise résorption, possibilité d'accidents locaux). En tout cas, il semble qu'il vaut mieux éviter de les répéter au-delà de quelques jours.

3 - Mode d'administration

Les 2 prises quotidiennes de ce produit semi-retard sont d'administration facile, qu'elles soient données sous forme orale ou

injectable. En comparaison avec les schémas thérapeutiques hospitaliers, ce protocole apparaît comme une simplification, même par rapport à la perfusion I. V. continue d'antibiotiques, ou même par rapport au chloramphénicol oral (4 prises par jour). Cependant ce schéma reste beaucoup plus complexe que l'injection I. M. unique de sulfamides long-retard.

4 - Le prix de revient

Il paraît abordable, notamment pour la forme orale. En pratique hospitalière, le "Bactrim" se situe parmi les traitements les moins chers (200 F. CFA par jour par voie orale, 1.500 à 3.000 F. pour un traitement). Cependant, ce traitement reste plus coûteux que l'injection unique de sulfamides-retard.

En conclusion, la discussion des avantages et inconvénients de l'association SMZ-TRM sera différente selon que l'on se trouve dans un cadre hospitalier, ou dans un poste sanitaire rural rudimentaire.

2/ - en milieu hospitalier, caractérisé par la possibilité d'un traitement assez élaboré (perfusion I. V., antibiotiques relativement coûteux) souvent guidé par un résultat bactériologique.

Dans ce contexte, le "Bactrim" est utilisable, mais il ne semble pas apporter une sécurité suffisante. Dans la mesure où l'ampicilline, du fait de son prix élevé est considérée comme généralement inapplicable dans les hôpitaux africains, on peut cependant retenir le "Bactrim" comme traitement "starter", en attente des résultats bactériologiques.

Il peut être poursuivi en cas de méningite à pneumocoque ou à méningocoque; par contre il vaut mieux le remplacer par une autre thérapeutique (ampicilline, colistine, chloramphénicol, lorsqu'il s'agit d'un bacille de Pfeiffer.

b/ - en zone rurale

Dans ce contexte, l'antibiothérapie des méningites purulentes est généralement "aveugle". Le Bactrim est utilisable dans la mesure où il est possible d'effectuer un traitement biquotidien pendant 2 à 15 jours.

En réalité, il ne sera possible d'émettre une opinion valable et solidement étayée que lorsque nous aurons pu faire une comparaison à échelle suffisamment large et si possible en zone rurale, entre les résultats de l'association SMZ-TRM et ceux de la sulfamidothérapie isolée ou associée au chloramphénicol.

x

x

x

CONCLUSIONS

Les méningites purulentes posent un grave problème de santé publique en Afrique, non seulement la méningite cérébrospinale à méningocoque dont les grandes épidémies sont spectaculaires mais aussi les cas sporadiques, nombreux de méningite à pneumocoque ou à Haemophilus.

La sulfamidothérapie représente encore le traitement de base, notamment en zone rurale, mais elle est actuellement remise en question par l'apparition de résistances acquises.

C'est pourquoi nous avons cherché à appliquer aux méningites purulentes une acquisition thérapeutique nouvelle : l'association sulfaméthoxazole-triméthoprine. Il s'agit d'une association réputée synergique entre un sulfamide semi-retard et une diamino-pyrimidine. Ces deux agents chimiques interviennent dans la chaîne métabolique de la synthèse des acides nucléiques à deux niveaux différents. Cette association est reconnue actuellement comme un excellent antibiotique polyvalent.

103 malades atteints de méningites purulentes admis au cours de 3 périodes bien délimitées ont été traités de façon indiscriminée avec ce médicament.

37 malades étaient âgés de moins de 3 ans, 49 de 3 à 19 ans et 22 de 20 ans et plus.

Le méningocoque a été isolé dans 46 cas, le pneumocoque dans 20 cas, Haemophilus dans 9 cas et salmonelle dans un cas. Un bacille Gram-négatif dans un cas. Dans 31 cas la bactériologie est restée négative.

44 malades ont été traités exclusivement par voie orale. 64 patients ont reçu d'abord un traitement parentéral (intraveineux ou

intramusculaire. Le rythme des prises a été biquotidien.

46 souches ont fait l'objet d'un antibiogramme sur gélose (méthode des disques).

La létalité d'ensemble a été de 26 %, le taux de séquelles de 10 %.

Ces résultats ont été meilleurs que ceux obtenus par la triple antibiothérapie classique (Pénicilline, Sulfamides, Chloramphénicol) : 38,5 % de décès sur 606 malades traités.

analogues à ceux obtenus par l'ampicilline intraveineuse ou intramusculaire associée à un aminoside intrarachidien (kanamycine ou framycétine) : 26 % de décès sur 112 cas.

L'analyse détaillée des résultats en fonction du germe causal, est la suivante :

- méningocoque : Sur 46 cas, 35 succès, 5 échecs (4 décès au-delà de la 24ème heure, 1 résistance au traitement), 6 cas ininterprétables (décès dans les premières 12 heures).

Ces résultats sont un peu moins bons que ceux obtenus par les autres traitements sans différence significative.

- pneumocoque : Sur 20 cas, 7 succès, 10 échecs (8 décès au-delà de la 24ème heure, 2 résistances au traitement), 3 cas ininterprétables (décès dans les premières 24 heures).

Ces résultats sont comparables à ceux des autres traitements.

- Haemophilus : Sur 9 cas, 2 succès, 6 échecs (2 décès au-delà de la 24ème heure, 4 résistances au traitement). Un cas ininterprétable (décès dans les premières 6 heures).

Ces résultats paraissent nettement inférieurs à ceux des autres traitements, et en particulier de l'ampicilline ou la

.../...

colistine bien que la comparaison statique ne soit pas significative.

- cas à bactériologie négative : Sur 31 cas, 25 succès, 6 échecs (5 décès au-delà de la 24ème heure, 1 résistance au traitement).

Les antibiogrammes pratiqués ont montré 20 % de résistance avec le méningocoque, 25 % avec Haemophilus. Cependant il n'a pas été observé de corrélation entre la résistance in vitro et les échecs thérapeutiques.

La tolérance a été satisfaisante dans l'ensemble, sauf en ce qui concerne la tolérance locale aux injections intramusculaires, douloureuses, de résorption difficile.

Le prix de revient est abordable, ce traitement est l'un des moins coûteux parmi les traitements antibiotiques des méningites purulentes.

La place à accorder à ce nouveau médicament dans le traitement des méningites purulentes se discute.

En milieu hospitalier, la garantie d'efficacité apportée par un traitement indiscriminé ne paraît pas suffisante. Si l'association SMZ-TRM peut se justifier pour un traitement d'attaque monovalent, il ne paraît pas prudent de maintenir cette antibiothérapie lorsque l'examen bactériologique aura mis en évidence un Haemophilus.

En zone rurale africaine, un tel traitement est applicable, mais nous ne savons pas encore, faute d'étude comparative, s'il présente plus d'avantages ou d'inconvénients que la sulfamidothérapie isolée ou associée au chloramphénicol.

b/ - en zone rurale

Dans ce contexte, l'antibiothérapie des méningites purulentes est généralement "aveugle". Le Bactrim est utilisable dans la mesure où il est possible d'effectuer un traitement biquotidien pendant 8 à 15 jours.

En réalité, il ne sera possible d'émettre une opinion valable et solidement étayée que lorsque nous aurons pu faire une comparaison à échelle suffisamment large et si possible en zone rurale, entre les résultats de l'association SMZ-TRM et ceux de la sulfamidothérapie isolée ou associée au chloramphénicol.

x

x

x

CONCLUSIONS

Les méningites purulentes posent un grave problème de santé publique en Afrique, non seulement la méningite cérébrospinale à méningocoque dont les grandes épidémies sont spectaculaires mais aussi les cas sporadiques, nombreux de méningite à pneumocoque ou à Haemophilus.

La sulfamidothérapie représente encore le traitement de base, notamment en zone rurale, mais elle est actuellement remise en question par l'apparition de résistances acquises.

C'est pourquoi nous avons cherché à appliquer aux méningites purulentes une acquisition thérapeutique nouvelle : l'association sulfaméthoxazole-triméthoprine. Il s'agit d'une association réputée synergique entre un sulfamide semi-retard et une diamino-pyrimidine. Ces deux agents chimiques interviennent dans la chaîne métabolique de la synthèse des acides nucléiques à deux niveaux différents. Cette association est reconnue actuellement comme un excellent antibiotique polyvalent.

103 malades atteints de méningites purulentes admis au cours de 3 périodes bien délimitées ont été traités de façon indiscriminée avec ce médicament.

37 malades étaient âgés de moins de 3 ans, 49 de 3 à 19 ans et 22 de 20 ans et plus.

Le méningocoque a été isolé dans 46 cas, le pneumocoque dans 20 cas, Haemophilus dans 9 cas et salmonelle dans un cas. Un bacille Gram-négatif dans un cas. Dans 31 cas la bactériologie est restée négative.

44 malades ont été traités exclusivement par voie orale. 64 patients ont reçu d'abord un traitement parentéral (intraveineux ou

intramusculaire. Le rythme des prises a été biquotidien.

46 souches ont fait l'objet d'un antibiogramme sur gélose (méthode des disques).

La létalité d'ensemble a été de 26 %, le taux de séquelles de 10 %.

Ces résultats ont été meilleurs que ceux obtenus par la triple antibiothérapie classique (Pénicilline, Sulfamides, Chloramphénicol) : 38,5 % de décès sur 606 malades traités.

analogues à ceux obtenus par l'ampicilline intraveineuse ou intramusculaire associée à un aminoside intrarachidien (kanamycine ou framycétine) : 26 % de décès sur 112 cas.

L'analyse détaillée des résultats en fonction du germe causal, est la suivante :

- méningocoque : Sur 46 cas, 35 succès, 5 échecs (4 décès au-delà de la 24ème heure, 1 résistance au traitement), 6 cas ininterprétables (décès dans les premières 12 heures).

Ces résultats sont un peu moins bons que ceux obtenus par les autres traitements sans différence significative.

- pneumocoque : Sur 20 cas, 7 succès, 10 échecs (3 décès au-delà de la 24ème heure, 2 résistances au traitement), 3 cas ininterprétables (décès dans les premières 24 heures).

Ces résultats sont comparables à ceux des autres traitements.

- Haemophilus : Sur 9 cas, 2 succès, 6 échecs (2 décès au-delà de la 24ème heure, 4 résistances au traitement). Un cas ininterprétable (décès dans les premières 6 heures).

Ces résultats paraissent nettement inférieurs à ceux des autres traitements, et en particulier de l'ampicilline ou la

.../...

colistine bien que la comparaison statique ne soit pas significative.

- cas à bactériologie négative : Sur 31 cas, 25 succès, 6 échecs (5 décès au-delà de la 24ème heure, 1 résistance au traitement).

Les antibiogrammes pratiqués ont montré 20 % de résistance avec le méningocoque, 25 % avec Haemophilus. Cependant il n'a pas été observé de corrélation entre la résistance in vitro et les échecs thérapeutiques.

La tolérance a été satisfaisante dans l'ensemble, sauf en ce qui concerne la tolérance locale aux injections intramusculaires, douloureuses, de résorption difficile.

Le prix de revient est abordable, ce traitement est l'un des moins coûteux parmi les traitements antibiotiques des méningites purulentes.

La place à accorder à ce nouveau médicament dans le traitement des méningites purulentes se discute.

En milieu hospitalier, la garantie d'efficacité apportée par un traitement indiscriminé ne paraît pas suffisante. Si l'association SMZ-TRM peut se justifier pour un traitement d'attaque monovalent, il ne paraît pas prudent de maintenir cette antibiothérapie lorsque l'examen bactériologique aura mis en évidence un Haemophilus.

En zone rurale africaine, un tel traitement est applicable, mais nous ne savons pas encore, faute d'étude comparative, s'il présente plus d'avantages ou d'inconvénients que la sulfamidothérapie isolée ou associée au chloramphénicol.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ALEXANDER (J.D.), FLIPPIN (H.F.) and EISENBERG (C.H.)
Pneumococcic meningitis : Study of 102 cases
Arch. Int. Med. 1953, 91, 4, 440.
- 1bis - AFRICANO-NETC (A. J. P.) - Incidences cliniques et thérapeutiques chez les déficients en glucose-6-phosphate-déshydrogénase chez le noir-africain.
Thèse Méd., Dakar, 1971
- 2 - APPLEBAUM (E.) and ALBER (C.) - Advances in the diagnosis and treatment of acute pyogenic meningitis.
New-York State J. Med. 1958, 58, 204-211 et 363-371.
- 3 - ATLAN (G.) - La résistance des bactéries aux antibiotiques.
Thèse Méd. Paris, 1968
- 4 - BAINES (A.) - True potentiation in Trimethoprim-Sulphamethoxazole (1 + 5) combination.
Far East Med. J., 1969, 5, 9, 294-99.
- 5 - BARBOTIN (M.) et N'GUYEN TRUNG-LUONG - Utilisation d'un nouveau sulfamide long-retard dans le traitement de la M. C. S. par injection médicamenteuse unique.
Presse Médic. 21 Novembre 1964, 72, 49, 2923.
- 6 - BARRETT (F.F.), EARDLEY (W.A.), YOW (M.D.) and LEVERETT (H.A.) - Ampicillin in treatment of acute suppurative meningitis.
J. Pediatric 1966, 68, 343-353
- 7 - BARRETT (F.), EARDLEY (W.A.), YOW (M.D.) LEVERETT (H.A.)
Traitement des méningites aiguës par l'Ampicilline.
The J. of Pediatrics 1966, 69, 3, 5593-5595.
- 8 - BASTIN (R.) - Quelques principes directeurs en antibiothérapie.
Rev. Praticien, 1968, 28, 4739-4749.
- 9 - BARBER (M.) and GARROD (L. P.) - Antibiotic and Chemotherapy.
1 vol, 1963, E.S. Living Stone Ltd Edinburgh and London.
- 10 - BASTIN (R.), GUIBERT (J.) et TURPIN (J. Cl.) - M. C. S. à méningocoque - Epidémiologie, formes cliniques et prophylaxie.
Sem. des Hôpit. 1966, 47, 2811-2817.
- 11 - BECK (H.), PECHERE (J. C.) - Pharmacodynamic activity of "Bactrim" Roche in man, a combination of Trimethoprim with Sulfamethoxazole.
6ème Congr. Intern. Chimiothér., Tokyo, 10-15 Août 1969.

.../...

- 12 - BENHAMOU (E.), FERRAUD (B.), SCORREL (A.) et AIT OUYAHIA (B.)
Aspects cliniques, biologiques et thérapeutiques des M.F. en milieu
nord-africain.
Alger. Médic., 1955, 59 (12), 787-808.
- 13 - BERGOEND (H.), LÖFFLER (A.), AMAR (R.) et MALEVILLE (J.) -
Réactions cutanées survenues au cours de la prophylaxie de masse
de la M. C. S. par un sulfamide long-retard.
Ann. Dermat. Syphil. 1968, 95 (5-6), 481-490.
- 14 - BIDEAU (J.), COURTOIS (D.), BARBOTIN (M.) et N'GUYEN TRUNG
LUONG
Méd. Trop. 1964, 24 (N°Spéc), 40-45.
- 15 - BIOT (J.) - Méningite cérébro-spinale et sulfaméthoxypyridazine
(à propos de 46 observations).
Méd. Tropic. 1962, 22, n°4, 443.
- 17 - BORIES (S.), FAUCON (R.), AUDIFFREN (P.) et BONZOM (A.) -
Etude de l'activité in vitro de la sulfanilamido-4-Diméthoxy-5,
6-pyrimidine sur *Neisseria intracellularis*.
Méd. Trop. 1964, 24 (n°spécial) 9-17.
- 18 - Trimethoprim
British Medical Journal, 1968, 2, 380.
- 19 - BRUMFITT (W.), FAIERS (M. C.), PURSELL (R. E.), REEVES (D. S.)
TURNELL (A. R.) - Bacteriological pharmacological and clinical
studies with Trimethoprim-Sulphonamide combinations.
Postgrad. med. J. 1969, 45, suppl., 56-61
- 20 - BURDIN (J. C.), LAVERGNE (E. de), SCHMITT (I.) et PETERS (H.) -
Considérations à propos de 260 germes isolés des méningites sup-
purées.
Presse Médicale 1960, 68, 33, 1291-1292.
- 21 - BUSHBY (SRM), BARNETT (M.) - Trimethoprim-Sulphonamides -
in vitro sensibility of 384 strains of bacteria.
5ème Congrès Intern. de chimiothérapie, Vienne 26 Juin-1er Juillet
1967, comptes-rendus, vol 1/2 - p 753-57, Acad. Med. Vienne, 1967
- 22 - BUSHBY (SRM) and HITCHINGS (G. H.) - Trimethoprim a sulfonamid
potentiator.
Br. Journ. of pharmac. and chemother. 1968, 133, 1, 72-90.
- 23 - BUSHBY (SMR) - Combined antibacterial action in vitro of trimetho-
prim and sulphonamides. The in vitro nature of synergy.
Postgr. Med. J. 1969, 45, Suppl., 10-18.
- 24 - CARPENTER (R.) and PETERSOR (R. G.) - The clinical spectrum
of bacterial meningitis.
Amer. Journ. of Medicine 1962, 33, 2, 262-275.

- 25 - CHABBERT (Y.A.) - Laboratoire d'Antibiothérapie dans les méningites purulentes.
Sem. des Hôp. de Paris 1967, 43, 239.
- 26 - CHERRY(J.D.) , SHEENAN (C.P.) - Bacteriologic relapse in H. influenzae meningitis.
New Engl. Journ. of Medicine 1968, 278, 1001-1003.
- 27 - CHEVRIE (J.J.), AICARDI (J.), DHAUSSY (C.) et THIEFFRY (S.E.) - Les méningites purulentes du nouveau-né (Etude de 36 cas)
Arch. Franç. de Pédi. 1968, 25, 3, 849-870.
- 28 - COUTEL (Y.), JEZEQUEL (Ch.), de BERRE (Cl.) - La méningite purulente du nouveau-né.
Conc. Méd. 1968, 90, 5, 885-892.
- 29 - COOPER (R.G.) and WALD (M.) - Success ful treatment of proteus septicoemia with a new drug, Trimethoprim.
Med. J. Austr. 1964, 2, 93-96.
- 30 - DARELL (J.H.), GARROD (L.F.) and PAMELA (M), WATER WORTH (PM) - Trimethoprim : Laborator and clinial studies
J. Clin. Path. 1968, 21, 202-209.
- 31 - DARRIGOL (J.) - Les méningites non méningococciques dans la ceinture de la méningite.
11ème sémin. interrégional sur la M.C.S. (Niamey 13-17 fév. 1968 Bobo-Dioulasso 19-24 fév. 1968) p. 143
- 32 - DEBRE (R.) et MOZZICONACCI (F.) - La méningite à haemophilus influenzae.
Rev. Prat. 1953, 111, 16, 1101-1101.
- 33 - DIGOUTTE (J.P.) et WRIGHT (J.)
Méd. Trop. 1964 24 (n°spéc.), 46-56.
- 34 - DODGE (PR) and SWARTZ (M.N.) - Bacterial meningitis, a review of selected aspects.
New-England J. of Med. 1965, 272, 954.
- 35 - DOWLING (H.F.) - Present status of therapy with combinations of antibiotics.
Am. J. Med. 1965, 39, 796.
- 36 - EIGLER(J.O.), WELLMAN (W.E.), ROOKE (E.D.), KEITH (H.M.) and SVIEN (H.J.) - Bacterial meningitis; general review (294 cases)
Proceedings Mayo clin. 1961, 36, 357-365.
- 37 - ELIOU (G.B.), SINGER (S.) et HITCHINGS (G.H.) - Antagonists of nucleic acid derivatives VIII, synergism in combinations of biochemically related antimetabolites
J. Biol. chemistry 1954, 208, 477-488.

.../...

- 38 - EYLES (D.E.) and COLEMAN (N.) - Antibiotics and chemotherapy
1953, 3, 483.
- 39 - FAUCON (R.), ZANNOTTI (P.) - La M.C.S. à FES en 1966-67
Méd. Trop. 1969, 29, 2, 151-60.
- 40 - FAUCON (R.) et ZANNOTTI (P.) - La M.C.S. de FES en 1966-67
II - L'épidémie de Fès - F - Prophylaxie.
Méd. Trop. 1970, 30, 5, 599-623.
- 41 - FAUCON (R.), HALATCHEV (N.), ZANNOTTI (P.), LEFEVRE (M.)
MEHARD (M.) et MILLAN (J.) - La M.C.S. à FES en 1966-67 (2ème
partie).
Méd. Trop. 1969, 29, 3, 308-329.
- 42 - FELDMAN (H.) - Sulfonamide resistant meningococci.
Ann. Rev. Med. 1967, 18, 495-506
- 43 - FOURNIER (A.) et CHEMOUL (M.) - Aspects statistiques cliniques
et évolutifs de 1354 cas de M.F. observée en milieu hospitalier
algérien.
Lille Méd. 1963, 8, n°2, 685-698.
- 44 - GARROD (L.F.) - The possible scope of trimethoprim-sulphonamide
treatment.
Postgrad. med. J. 1969, 45, suppl., 52-55.
- 45 - GOLD (A.J.), LIEBERMAN (E.), WRIGHT (H.T.) - Bacteriologic
relapse during Ampicillin treatment of Haemophilus influenzae
meningitis.
The Journ. of Mediatr. 1969, 74, 5, 779-781.
- 46 - GRUNEBERG (R.N.) et KOLBE (R.) - Le Trimethoprim dans le
traitement des infections urinaires à l'hôpital.
Br. Med. J. 1969, 1, 545-547.
- 47 - GUIGNARD (J.) et BERBICH (A.) - Les aspects cliniques de la
M.C.S. en pédiatrie.
11ème séminaire interrégional sur la M.C.S. - Niamey 13-17 fév. 1968
Bobo-Dioulasso 19-24 fév. 1968.
- 47bis - HASSAN (M.M.) et EL RASOUL (A.H.) - Non-tuberculous menin-
gitis in Soudanese children
J. Trop. Med. Hyg. 1969, 72, 19-21.
- 48 - HITCHINGS (G.H.) ELIOU (G.B.), VANDERWERF (H.) and FALCO
(E.A.) - Pyrimidine derivatives as antagonist of pteroylglutamic
acid.
J. Biol. Chem. 1948, 174, 765-766.
- 49 - HITCHINGS (G.H.) - The utilisation of biochemical differences
between host and parasite as a basis for chemotherapy.
Biological Council Symposia on drugs, parasites and hosts, 1960, 196-
210.

- 50 - HITCHINGS (G.E.) - A biochemical approach to chemotherapy -
Trans. N.Y. Acad. Scien. 1961, 23, 700-701.
- 51 - HUGHES (D.T.D.) - Etude comparative à simple insu du Trimetho-
prim-Sulfamethoxazole et de l'Ampicilline dans le traitement des exa-
cerbations de la bronchite chronique.
Brit. Med. J. 1969, 1, 470-473.
- 52 - IVLER (D.), THRUPP (L.D.), LEEDOM (J.M.), WEHRLE (P.F.)
and FORTINCK (E.) - Ampicillin in the treatment of acute bacterial
meningitis.
Antimicrob. agents and chemoth. 1963, 339-345.
- 53 - IVLER (D.), LEEDOM (J.M.) and THRUPP (L.D.) - Naturally
occurring sulfadiazine resistant meningococci.
Antimicrob. Agents chemother. 1964, 4, 444-450.
- 54 - JAWETZ (E.), GUNISSEN (J.B.), SPECK (R.S.), COLEMAN (V.R.)
Studies on antibiotics synergism and antagonism : the interference of
chloramphenicol with the action of Penicillin.
Arch. Intern. Med. 1951, 67, 349.
- 54bis - JAWETZ (E.), GUNISSEN (J.B.), SPECK (R.S.) COLEMAN (V.R.)
Studies on antibiotics synergism and antagonism - Synergism among
seven antibiotics against various bacteria in vitro.
J. Bact. 1952, 64, 29.
- 55 - JONES (R.G.) - Bacterial Meningitis. I - Incidence and Diagnosis,
II - Prognostics and Treatment.
South Afr. Med. Journal 1967, 41 (4 & 6), 75-79 et 128-134.
- 56 - KABBAGE (D.) SIMON (A.), SEKKAT (L.) et BENNOUNO (A.) -
Les M.P. à méninge. - Revue de 254 cas.
J. Méd. Maroc 1966, 2(9), 747-773.
- 57 - KALBERMATTEN (de, J.B.) et PIOTINO (M.) - Considérations sur
la méningite purulente de l'adulte.
Schweiz. Med. Wschr. 1969, 99, 101-110.
- 58 - KHAN (W.), ROSS (S.), ZAREMBA (E.A.) - Comparative inhibition
of Haemophilus influenzae by 8 antibiotics.
Antimicrob. Agents and chemother. 1966, 393.
- 59 - KILCHSPERGER (née CARLAT-VERGNE, A.) - Utilisation en clinique
d'un dérivé pyrimidique associé à un sulfamide de chimiothérapie
anti-infectieuse.
Thèse de Médecine Paris 1969.
- 60 - KLEIN (J.O.) and FINLAND (M.) - Ampicillin activity in vitro and
absorption and excretion in normal young man.
Am. J. M. Sc. 1963, 245, 544-555.
- 61 - LAFAT (Ch.), CAMERLYNCK (P.), DIOP MAR (I.), GUERIN (M.)
et REY (M.) - Une nouvelle chimiothérapie anti-infectieuse majeure :
l'association sulfamethoxazole - Trimethoprim (Etude bactériolo-
gique et clinique.
Presse Médicale 1970, 70, 30, 1375-76.

.../...

- 62 - LAPEYSSONNIE (L.) - A propos de la récente épidémie de M. C. S au Niger. (Activités d'une Mission Médicale Française) 3 Mars 1961 - 7 avril 1961.
Méd. Trop. 1961, 21, 2, 173-74.
- 63 - LAPEYSSONNIE (L.), LOUIS (I.), BONNARDOT (R.) et LEFEVRE (M.) - Première note concernant l'activité d'une dose unique de sulfamethoxy pyridazine par la voie I.M. dans le traitement de la M. C. S. à méningocoques.
Méd. Trop. 1961, 21, 2, 129-133.
- 64 - LAPEYSSONNIE (L.) BONNARDOT (R.), LEFEVRE (M.) et LOUIS (I) Un problème épidémiologique non résolu : la M. C. S en Afrique. A propos d'une récente épidémie au Niger.
Méd. Tropic. 1961, 21, 491-522.
- 65 - LAPEYSSONNIE (L.) et TORRESI (F.) - Traitement de la M. C. S. épidémique à méningocoque par une injection unique de sulfaméthoxy-pyridazine.
Presse Méd. 1962, 70, 48, 2277-2279.
- 66 - LAPEYSSONNIE (L.) - Etude épidémiologique comparée de la M. C. S méningococc. dans les régions tempérées et dans la ceinture de la méningite en Afrique (Essai de synthèse).
Méd. Trop. 1962, 22, 6, 709-720.
- 67 - LE BOUAR (Y.) - Quelques nouveaux aspects du traitement des méningites purulentes de l'enfant.
Thèse de Médecine, 1969 - Paris.
- 68 - LEEDOM (J. M.), IVLER (D.), MATHIES (A. W.), THURUPP (L. D.), PORTNOY (E.), WHEELER (P. T.) - Importance of sulfadiazine resistance in meningococcal disease in civilis. The New-Engl. J. Méd. 1965n 273, 1395-1401.
- 69 - LEEDOM (J. M.), IVLER (D.), MATHIES (A. W.) THURUPP (L. D.) - The problem of sulfadiazin resistant meningococci. Antimicrob. Agents and chemoth. 1966, 231.
- 70 - LEFEVRE (M.) - Sulfamidorésistance et Antibiorésistance du méningocoque.
11ème Séminaire inter-régional sur la M. C. S. (Niamey 13-17 fév. 1968 - Bobo-Dioulasso 19-24 fév. 1968) p. 27.
- 71 - LEFEVRE (M.), CIROL (J.) VAUDEKERAROVE (M.) et FAUCON (R.) - Données biologiques et cliniques concernant le comportement de N. Méningitidis A vis-à-vis de quelques sulfamides et antibiotiques. Bull. CMS 1969, 40, 331-342.

.../...

- 72 - LEFEVRE (M.), MENARD (M.), MILLAN (J.), VANDEKERKHOVE (M.) et FAUCON (R.). La M. C. S. à FES en 1966-1967 - L'épidémie de Fès - Considération bactériologique
Méd. Trop. 1969, 29, 4, 455-470
Méd. Trop. 1969, 29, 5, 565-575
- 73 - LEPPER (M. H.), DOWLING (H. F.) - Treatment of pneumococcal meningitis with Penicillin compared with Penicillin plus aureomycin.
Arc. Intern. Med. 1951, 38, 489.
- 74 - MARTIN (D. C.) and ARNOLD (J. D.) - Treatment of acute Falciparum Malaria with Sulfalene and Trimethoprim.
J. A. M. A. 1962, 203, 7, 476-480.
- 75 - MATHIES (A. W.), LEEDOM (J. M.), IVLER (D.), WEHRLE (P. F.), PORTNOY (B.) - Antibiotic antagonism in bacterial meningitis.
Antimicrob. Agents and Chemother. 1967, 218.
- 76 - MATHIES (A. W.), LEEDOM (J. M.), THRUPP (L. D.), IVLER (D.), PORTNOY (B.), WEHRLE (P. F.) - Experience with Ampicillin in bacterial meningitis.
Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1968, 15, 1, 185.
- 77 - MERSELIS (J. G.), SELLERS (T. F.), JOHNSON (J. E.), HOOK (E. W.) - Haemophilus influenzae meningitis in adults.
Arch. Intern. Med. 1962, 110, 837.
- 78 - MILLAR (J. W.), SEISS (E. E.), FELDMAN (H. A.), SILVERMAN (C.) et FRANCK (P.) - In vivo and in vitro resistance to sulfadiazine in strains of N. Meningitidis.
J. A. M. A. 1963, 186, 139.
- 79 - MONNET (P.) - Les méningites à pneumocoques.
Rev. Prat. 1953, 3, 16, 1105.
- 80 - MORZARIA (R. N.), WALTON (I. G.) and PICKERING (D.) - Neonatal meningitis treated with Trimethoprim and Sulphamethoxazole.
Brit. Med. J. 1969, 2, 511-512.
- 81 - NEUMAN (M.) - Les Antibiotiques.
Les Monographies médic. et Scient., 1968, n°132 - 1 vol. Edit. Heures de France.
- 82 - NEUMAN (M.) - Chimiothérapie des M. P. - actualité du problème
Conc. Médic. 1967, 81, 44, 7215-7217.
- 83 - NOALL (E. W. F.), SEWARDS (H. F. G.) and WATERWORTH (P. M.) - Successful treatment of a case of proteus septicoemia.
Brit. Med. J. 1962, 2, 1101-1102.

- 84 - OLSSON (R.A.), KIRBY (J.C.), ROMANSKY (M.J.) - Pneumococcal meningitis in the adult - Clinical, therapeutic and prognostic aspects in party three patients.
Ann. Intern. Med. 1961, 55, 545.
- 85 - PECHERE (J.C.), TANCREDE (C.) et TANCREDE (D.) - Etude in vitro de l'effet bactéricide de l'association Sulfaméthoxazole-Triméthoprim sur 59 souches microbiennes hospitalières.
Thérapie 1970, 25, 13-28.
- 86 - PECHERE (J.C.), TANCREDE (C.), TANCREDE (D.) - Association sulfaméthoxazole - Triméthoprim : études de bactéricidie étudiée sur 106 souches microbiennes hospitalières.
Comptes-rendus du 5ème congrès intern. des Maladies Infectieuses, Vienne, 31 Août - 5 septembre 1970, vol 6 - p. 1-10, 1970.
- 87 - PECHERE (J.C.) - Les associations d'antibiotiques.
Colloque de la Société Française de Microbiologie - 3 décembre 1970, Institut Pasteur - PARIS.
- 88 - PECHERE (J. Cl.) - Dosage de la Triméthoprim dans les liquides organiques par une méthode microbiologique.
Math. Biol. 1970, 18, 5-6, 343-345.
- 89 - PENE (P.), BOURGEADE (A.), GIORDANO (C.) et AJEDJE (A.) - Les Méningites à pneumocoques - A propos de 31 observations.
Sem. des Hôp. Paris 1970, 46, 15, 1000-1009.
- 90 - PINES (A.), GREENFIELD (J.S.B), RAAFAT (H.), RAHMÂN (M.) et SIDDIQUI (A.M.) - Etude préliminaire sur le Triméthoprim-Sulfaméthoxazol dans le traitement de la bronchite chronique purulente.
Postgrad. Med. J. 1969, 45 (Suppl.), 89-90.
- 91 - PIRAME (Y.) - Le 2132 TH (M.B. 4438) dans le traitement de la M.C.S. à méningocoques en milieu hospitalier.
Méd. Trop. 1962, 22, 6, 701-705.
- 92 - PIRAME (Y.), PATACQ-CROUTZET (J.), N'GUYEN TRUNG LUONG, DUJEN (G.), HERAUT (L.) et SAWADOGO (R.) - Commentaires à propos de 126 cas de méningites à pneumocoques observées à l'Hôpital de Coundougou (Haute Volta).
Bull. Soc. Path. Exotique 1968, 61 (2), 154-160.
- 93 - PUGSLEY (D.J.), MWANJE (L.), PEARSON (C.), BLOWERS (R.) - Use of Triméthoprim and sulphamethoxazole in tropical Africa - typhoid fever, salmonella typhi, carriage and staphylococcus aureus sepsis.
Postgrad. med. J., 1969, 45, Suppl., 95-99.
- 93 bis - PETERS (W.) - Chemotherapy and drug resistance in Malaria
1 vol. Edition (1970) Academic Press London and New-York.
- 94 - QUADE (F.), KRISTENSEN (K.P.) - Purulent Meningitis; a review of 658 cases.
Acta Med. Scand. 1962, 171, 5, 543-550.

95 - REISBERG (B.), HERZOG (I.) and WEINSTEIN (L.) - In vitro antibacterial activity of Trimethoprim alone and combined with Sulfonamides.
Antimicrob. Ag. Chemoth. 1966, 6, 424-429.

96 - REEVES (D.S.), FAIERS (M.C.), PURSELL (R.E.) et BRUMFITT (W) Trimethoprim-Sulfamethoxazol : Etude comparative dans les infections urinaires à l'hôpital.
Brit. Med. J. 1969, 1, 541-544.

97 - REY (M.) -

Expertise clinique - DAKAR 1969

97^{bis} - REY (M.), LAFATX (Ch.), DIOP-MAR (I.) et SOW (L.) - Le traitement du paludisme par l'association d'un sulfamide-retard et d'umypyrimidine (d'après 149 observations).
Soc. Méd. Afr. Noire de Langue Fr.

98 - REY (M.), LAFATX (Ch.), ZAROUF (M.), TREVoux (C.), GOLDSTEIN (F.), MATHIEU-SAINT-LAURENT (P.), et ACAR (J.F.) - L'association Ampicilline par voie générale et Aminosides par voie intrarachidienne dans le traitement des méningites purulentes.
Symposium Bristol sur l'Ampicilline - EVIAN 5 Juin 1970.

98bis - REY (M.), LAFATX (C.), ZAROUF (M.), TREVoux (C.), GOLDSTEIN (F.), MATHIEU-SAINT-LAURENT (P.) et ACAR (J.F.) - Traitement des méningites purulentes par l'Ampicilline associée à l'administration intra-rachidienne d'un aminoside (130 cas traités).
Lyon-Médical (à paraître).

99 - ROLLO (I.M.) - The mod of action of sulfonamides, proguanil and pyrimethamine on Plasmodium Gallinaceum.
Brit. J. Pharmacol. 1955, 10, 208-214.

100 - ROTH (B.), FALCO (E.A.), HITCHINGS (G.H.) and BUSHBY (SRM) - 5-Benzyl-2,4-diaminopyrimidines as antibacterial Agents - I. Synthesis and antibacterial activity in vitro.

101 - SAGNET (H.), HUOT (D.), LANTRADE (Ph.) et VAISSE (D.) - Utilisation en pédiatrie tropicale d'un nouvel agent chimiothérapique Bactéricide : le Ro 6-2580 "Bactrim de Roche".
Méd. Trop. 1971, 31, 2, 173-176.

101bis - SCHAFIRA (G.) - Eléments de biochimie générale - 1 vol.
3^è. Edition, Edition Médic. Flammarion 1959, p.136-137.

102 - SCHNEIDER (M.), SCHWARZENBERG (L.), CATTAN (A.), SCHLUMBERGER (J.R.), AWRIEL (J.L.) and MATHE (G.) - Essai de traitement de diverses infections à "proteus" par le 2,4-diamino-5(3,4,5-Trimethoxybenzyl) pyrimidine ou Trimethoprim (Wellcome)
Presse Médicale 1965, 73, 893-894.

.../...

- 103- SENECAI (J), DUPIN (M.), CHARPENTIER (P.) - A propos de 202 cas de méningites aiguës du nourrisson
Bull. Médic. de l'A.O.F., 1957, 2, 242.
- 104 - SINGER (R. C.) - Sulfonamide-Resistant Meningococcal Disease.
Méd. Clin. of North America, 1967, 51, 3, 719-727.
- 105 - SIROL (J.), LEFEVRE (M.), LASSALLE (Y.), et LEUTRADE (Ph.) -
Quelques aspects nouv. des M. P. en Afrique Sahélienne : Etude clinique, bactériologique et thérapeutique de 368 cas observés en 1968 à FORT-LAMY (Tchad).
Méd. Trop. 1969, 29, 4, 443-454.
- 106 - SOW (O.) - L'épidémie de M. C. S. au Mali en 1969.
Rapport final de la 10ème conférence technique de l'O. C. C. G. E. Bobo-Dioulasso 20-24 avril 1970, p. 374-384.
- 107 - STEERS (E.), FOLTZ (E. L.) and GRAVES (B. S.) - An inocula replicating apparatus for routine testing of bacterial susceptibility to antibiotics.
Antibiot. and Chemother. 1959, 9, 307-311.
- 108 - SWARTZ (M. N.) et DODGE (P. R.) - Bacterial meningitis - A review of selected aspects.
New Engl. Journ. Med. 1965, 272, 725.
- 109 - SCHWARTZ (D. E.), ZIEGLER (W. H.) - Assay and pharmacokinetics of trimethoprim in man and animals.
Postgrad. Med. J. 1969, 45, suppl., 32-37.
- 110 - TABER (L. H.), YOW (M. D.) and NIEBERG (F. G.) - The penetration of broad-spectrum antibiotics into cerebro-spinal fluid.
Ann. New York Acad. Sc. 1967, 145, 473-481.
- 111 - THIODET (J.) - FOURNIER (A), BABEAU (P.), CABANEL (C.) - FASCAL - Aspects statist. cliniques et évolut. de 140 cas de méningites purulentes aiguës.
Algérie Médical 1959, 63, 649.
- 111bis - TREVoux (Cl.) La méningite purulente à DAKAR.
Thèse de Médecine - Lyon (à paraître).
- 112 - VAICHULIS (E. M. K.) and VEDROS (N. A.) - The antimicrobial effect of four sulfonamides on *Neisseria meningitidis* and its reversal with - Aminobenzoic acid.
Chemotherapia 1966, 11, 315-319.
- 113 - WALLACE (J. F.), SMITH (R. H.), GARCIA (M.), PETERSDORF (RG) - Antagonism between Penicillin and Chloramphenicol in experimental pneumococcal meningitis.

.../...

- 114 - WATERWORTH (P.M.) - Practical aspects of testing sensibility to trimethoprim and sulphonamide.
Postgrad. Med. J. 1969, 45, suppl., 21-29.
- 115 - WRIGHT (D.I.M.), GRIMBLE (A.) - Trimethoprim mixture.
Brith. Med. Journ. 8 March 1969, p. 637.
- 116 - YOUNG (L.M.), HADDOW(J.E.) and KLEIN (J.O.)
Relapse following Ampicillin treatment of acute H. influenzae meningitis.
Pediatrics 1968, 41, 516-518.
-

Par délibération, la Faculté a arrêté
que les opinions émises dans les dissertations qui
lui seront présentées, doivent être considérées comme
propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner
aucune approbation, ni improbation.

VU le Président du Jury

VU le Doyen

VU et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Université de Dakar

